

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2010

Thèse N° 081/10

L'APLASIE MEDULLAIRE CHEZ L'ENFANT (Etude de 08 cas et revue de la littérature)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/04/2010

PAR

Mlle. BAALI SANAË

Née le 17 Avril 1984 à Berkane

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Aplasia médullaire - Enfant - Anémie de Fanconi - Greffe de moelle

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	} JUGE
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. BONO WAFAA.....	
Professeur agrégé de Médecine interne	

Sommaire

1. Introduction.....	4
2. Rappel physiopathologique	7
3. Matériel et méthodes d'études:	10
4. Résultats:	46
▶ Epidémiologie.....	47
▶ Clinique.....	50
▶ Para clinique.....	52
▶ Etiologies	54
▶ Traitement	55
▶ Evolution	55
5. Discussion:.....	56
▶ Epidémiologie.....	58
▶ Clinique.....	59
▶ Para clinique:.....	61
◦NFS.....	61
◦Myélogramme	62
◦BOM	63
◦Autres	68
▶ Etiologies:	68
◦Constitutionnelles.....	68
◦Acquises.....	80
◦ Idiopathiques.....	86
▶ Traitement	86
6. Evolution et Pronostic	101
7. Suivi	105
8. Conclusion	108
9. Résumés.....	111
10. Bibliographie	116

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

AM:	Aplasia médullaire
CSH:	Cellules souches hématopoïétiques
MH:	Motif d'hospitalisation
ATCD:	Antécédents
HDM:	Histoire de la maladie
FR:	fréquence respiratoire
FC:	fréquence cardiaque
TA:	Tension artérielle
DS:	Déviations Standards
RSP:	Retard staturo-pondéral
NFS:	Numération formule Sanguine
Hb:	hémoglobine
VGM:	volume globulaire moyen
CCMH:	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
GB:	Globules blancs
Plq:	Plaquettes
PNN:	Polynucléaires neutrophiles
TP:	Temps de Prothrombine
TCK:	Temps de Cephaline Kaolin
BOM:	biopsie ostéomédullaire
Sd:	syndrome
PEC:	prise en charge
C3G:	Céphalosporines 3 ^{ème} génération

INTRODUCTION

L'aplasie médullaire (AM) est une insuffisance médullaire quantitative, secondaire à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique, sans prolifération cellulaire anormale.

L'arrêt de production des cellules souches hématopoïétiques(CSH) est responsable d'une défaillance globale de l'hématopoïèse et d'une pancytopénie. (1, 2, 3,5)

Il peut s'agir d'une cause intrinsèque génétique dans les AM constitutionnelles ou d'une cause extrinsèque ou environnementale dans les AM acquises. L'AM est dite idiopathique quand la cause n'est pas connue. (1, 2, 3 ,5)

L'AM est une affection rare dont les symptômes et la sévérité diffèrent d'un malade à l'autre, les formes modérées ne nécessitent qu'une simple surveillance. (1, 2, 3, 5)

La mortalité globale bien qu'en nette diminution, reste importante surtout pendant les premiers mois de la maladie. Le décès survient généralement suite à une hémorragie importante ou à une infection grave. Il existe un risque de survenue de myélodysplasie ou de leucémie aigue. (1, 2, 3, 5)

Dans les AM acquises sévères, l'association de sérum anti lymphocytaire (SAL) et ciclosporine est le traitement de choix en l'absence de donneur HLA identique dans la fratrie. Ce traitement permet d'améliorer la survie. Son principal inconvénient est la lenteur de ses effets. (1, 2, 3, 5)

La greffe des cellules souches hématopoïétiques (CSH) permet d'obtenir une guérison dans 70 à 80% des cas d'AM acquises sévères, la réaction du greffon contre l'hôte potentiellement mortelle, constitue la principale complication. La greffe de CSH est le seul traitement des formes constitutionnelles. (1, 2, 3,5)

OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE

- Rapporter les cas d'AM pris en charge au service de pédiatrie de CHU Hassan II Fès, durant une période de 4 ans.
- Faire une revue de la littérature en dégagant les difficultés de prise en charge.
- Relater les difficultés de prise en charge de cette pathologie dans notre contexte en insistant sur la nécessité d'une unité spécialisée d'hématologie pédiatrique.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les différentes hypothèses physiopathologiques des AM, autrefois opposées, tendent, aujourd'hui à se faire réunir autour d'un concept général de mécanisme pouvant conduire à une insuffisance médullaire. (1, 2, 3, 4)

Classiquement 3 mécanismes sont envisagés dans la genèse de cette insuffisance médullaire:

- Un déficit intrinsèque de la cellule souche, hématopoïétique:
Il constitue la cause principale, voire exclusive des AM constitutionnelles, et une part significative des AM acquises.
- Un déficit de microenvironnement médullaire:
Son rôle est vraisemblablement minime dans les AM acquises et constitutionnelles.
- Un déficit de l'hématopoïèse lié à une dysrégulation du système immunitaire:

Il constitue le mécanisme prépondérant dans les AM acquises et n'a pas de rôle démontré dans les AM constitutionnelles.

Concernant les AM acquises, il est improbable que l'on puisse démontrer qu'un seul des mécanismes envisagés puisse être tenu comme seul responsable de l'insuffisance médullaire des AM, à l'exception éventuelle de l'AM induite par des toxiques agissant directement sur la cellule souche telles que les irradiations ionisantes ou le benzène.

Sous le vocable d'AM est réuni un ensemble de maladies aux mécanismes physiopathologiques intriqués.

L'efficacité du traitement immunosuppresseur permet une amélioration de la formule sanguine et myélogramme, mais ces patients gardent une hématopoïèse foncièrement anormale et diminuée. De plus, l'atteinte primitive persiste et peut constituer la première étape vers la transformation cellulaire (initiation) qui conduira

chez certains patients au développement d'un syndrome myélodysplasique. Au contraire le système immunitaire peut être le primum movens dans d'autre cas. L'hypothèse émise est que le système immunitaire reconnaît un épitope d'origine médicamenteuse ou virale présent sur la cellule souche qui devient donc la cible du système immunitaire (et conduit à une déplétion du pool des cellules souches). Dans ce cas, après traitement immunosuppresseur, l'hématopoïèse résiduelle est ici aussi fortement altérée et sujette de transformation. (1, 2, 3,4)

MATERIELS ET MOYENS
D'ETUDES

Matériel:

Notre matériel d'étude est constitué par 8 cas d'AM enregistrés entre janvier 2006 et décembre 2009. Au service de pédiatrie CHU-Fès. Leur âge variait entre 1 an et 14 ans.

Méthodes:

Nous avons étudié tous les dossiers d'AM archivés entre janvier 2006 et décembre 2009.

Ces dossiers ont servi de base pour l'exploitation de leurs données dans une fiche préétablie qui a permis de rassembler les principaux caractères cliniques de chaque enfant porteur d'AM, ainsi que les différents examens paracliniques dont il a bénéficié, et en fin le traitement et l'évolution.

Critères d'inclusion:

L'AM comporte par définition une atteinte des 3 lignées sanguines. Une atteinte dissociée est cependant possible au début.

L'hémogramme montre une pancytopénie définie par l'association :

- d'une anémie arégénérative, normochrome, macrocytaire ou normocytaire associée à un taux bas de réticulocytes témoignant de la nature centrale de l'anémie,
 - d'une neutropénie : polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$ ($< 1\,500/mm^3$),
 - d'une thrombopénie : plaquettes $< 150 \times 10^9/L$ ($< 150\,000/mm^3$) ;
- le frottis sanguin montre l'absence de cellules anormales ;

le myélogramme : Le plus souvent, le frottis de moelle est pauvre ou désertique. La plupart des cellules observées sont des lymphocytes ou des plasmocytes. Il n'y a ni blastes, ni anomalies morphologiques des cellules médullaires, ni cellules extrahématopoïétiques.

La biopsie ostéoméduleaire: C'est l'examen diagnostique de certitude de l'AM. La moelle est hypoplasique, sans infiltration tumorale et sans myélofibrose.

Service de pédiatrie, CHU Hassan II, FES

L'APLASIE MEDULLAIRE CHEZ L'ENFANT

✓ IDENTITE:

ü Nom et prénom:

ü NE:

ü Age:

ü Sexe: féminin masculin

ü Origine:

ü Adresse:

✓ MOTIF D'HOSPITALISATION:

✓ ANTECEDANTS:

§ PERSONNELS:

○ Médicaux:

ü Hématologiques:

ü infectieux:

ü Néoplasiques:

ü Notion de géophagie:

ü Notion d'ictère:

○ Toxiques:

ü Prise médicamenteuse:

ü Radiothérapie/chimiothérapie:

○ Chirurgicaux:

§ FAMILIAUX:

- ü Consanguinité des parents:
- ü Cas similaires dans la famille:
- ✓ HDM:

✓ LA CLINIQUE:

- ü Poids:
- ü Taille:
- ü PC:
- ü Signes généraux:

- Conjonctives: FC FR
- Fièvre: oui non
- AEG: oui non
- Dysmorphie :

ü Signes fonctionnels:

- Sd anémique:
- Sd hémorragique:
- Sd infectieux:
- Autres signes:

✓ EXAMENS PARACLINIQUES:

ü BILAN BIOLOGIQUE

§ NFS:

§ Frottis sanguin:

§ Groupages ABO-Rhésus:

§ TP:

§ TCK:

Bilan inflammatoire:

§ VS:

§ CRP:

Bilan infectieux:

Sérologies virales:

- Hépatite virale A B C:
- Sérologie VIH:
- Sérologie CMV:
- Sérologie EBV:
- Sérodiagnostic de Widal et Félix:

IDR à la tuberculine:

Recherche de BK:

Hémoculture:

Bilan hépatiques:

§ ALAT:

§ ASAT:

§ Gamma GT:

§ PAL:

§ Bilirubine:

§ LDH:

Ionogramme:

§ Natrémie:

§ Kaliémie:

§ protidémie:

§ Fonction rénale:

§ Agglutinines irréguliers:

§ Autres:

✓ Bilan histologique:

○ Médullogramme:

○ Biopsie ostéoméduillaire:

○ Caryotype:

✓ Bilan Radiologique:

§ Radio thorax:

§ Radio du rachis:

§ Radio de l'avant bras:

§ Echo abdominale:

§ Autres:

✓ TRAITEMENT:

ü Durée d'hospitalisation:

ü Traitement symptomatique:

§ ATB:

§ Transfusion:

§ Autres:

ü Traitement curatif:

§ Traitement Immunosuppresseurs:

§ Androgénothérapie:

§ Facteurs de croissance hématopoïétiques:

§ Greffe de la moelle:

Û EVOLUTION-COMPLICATION:

√ Régression des:

- Signes cliniques:
- Signes biologiques:

√ Décès:

√ Rechute:

√ Récidive:

Û SUIVI:

§ Traitement de sortie:

§ Date de la dernière consultation:

§ Durée de suivi:

§ La survie:

§ Perdue de vue:

§ Décès:

Û AUTRES OBSERVATIONS:

Observation N°1:

L'identité: L'enfant J.I.Youssef, âgé de 10ans 1/2, dernier d'une fratrie de 7, issu d'une mère de 42 ans femme au foyer, et d'un père de 48 ans, artisan textile, originaire de Tissa et habitant Fès, de bas niveau socio-économique.

MH: Admis le 24/08/06 pour pancytopenie.

ATCD:

- Consanguinité multiple des parents
- un frère décédé à J+1 de vie suite à une hémorragie digestive haute
- un frère de 16 ans suivi pour pancytopenie découverte à l'âge de 10 ans suivi au CHU Avicenne, le frère a un retard staturo-pondéral avec agénésie du conduit auditif externe(CAE).

HDM: le début de la symptomatologie remonte à 10 semaines par l'installation progressive d'une asthénie qui s'est aggravé 1 semaine avant l'admission avec pâleur, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'altération de l'état général faite d'asthénie, d'anorexie et d'amaigrissement non chiffré. Suite à cette symptomatologie les parents ont consulté dans un centre de santé d'où la prescription d'un traitement à base d'antibiotiques et d'antipyrétiques. Suite à la non amélioration les parents ont reconsulté chez un autre médecin où une NFS a été demandé et qui a objectivé une pancytopenie, puis nous a été adressé pour prise en charge.

L'examen à l'Admission:

Enfant conscient, en assez bon état général, pâle, conjonctives décolorées.

FR: 20c/min, FC: 90b/min, fébrile à 39,3°C, TA: 10/ 5 mm-hg

Poids:19 kg (-3 DS) Taille: 122 cm (-3 DS)→ retard staturo-pondéral (RSP)

Présence d'un souffle systolique aux 4 foyers

Multiplés adénopathies lenticulaires sous mandibulaires fermes indolores mobiles par rapport aux deux plans profond et superficiel

Pas d'hépatosplénomégalie.

Présence au niveau de la face antérieure de la diaphyse tibiale gauche d'une écorchure suintante avec des signes inflammatoires locaux, occasionnant une boiterie avec douleur à la pression (en rapport avec un traumatisme négligé de la jambe gauche).

Le reste de l'examen est sans particularité.

Le bilan paraclinique:

■ Numération formule sanguine: NFS a objectivé une pancytopénie arégénérative

- Hémoglobine (Hb): 5,6 g/dl : VGM: $103\mu\text{m}^3$, CCMH: 34,9 → anémie normochrome normocytaire
- Globules blancs (GB):2800/mm³: leucopénie avec taux de PNN et de lymphocytes normal
- Plaquettes (PLQ): 55000/mm³: thrombopénie
- Taux de réticulocytes:19200/mm³
- Frottis sanguin vérifié: absence de blastes

■ Myélogramme:

Moelle désertique en faveur d'une AM.

■ Biopsie ostéoméduillaire (BOM): aplasie médullaire

■ Autres:

- Groupage: A Rhésus positif
- CRP: 29 mg/l

- Radiographies standards des deux membres supérieurs: pas d'agénésie du radius.
- Echographie abdominale: rein gauche siège en pré vertébrale et dont le pôle supérieur est en contact intime avec le pôle inférieur du rein droit.
En conclusion: rein sigmoïde.
- Un avis ORL a été fait: il a objectivé une agénésie du CAE
- Le caryotype: a été demandé mais non fait par manque de moyens.

Prise en charge:

L'enfant a reçu des transfusions de culot globulaire (CG) iso groupe iso rhésus avec antibiothérapie à base de C3G 100 mg/kg/jr pendant 10 jours et Aminocide.

Evolution:

L'enfant a resté stable sur le plan hémodynamique, s'est amélioré sur le plan clinique il est devenu apyrétique à j+2 du traitement.

La NFS de contrôle:

- Hb: 8.4 g/dl, VGM: $95\mu\text{m}^3$, CCMH: 33,5
- GB:3400/mm³
- PLQ: 102000/mm³

Enfant déclaré sortant le 05/09/06, dont le diagnostic le plus probable est l'AF, candidat à une greffe de la moelle mais non faite par manque de moyens.

Le 28/09/06 l'enfant a été vu en consultation, l'examen trouve un enfant en assez bon état général, apyrétique, conjonctives légèrement décolorées, pas de syndrome hémorragique. La NFS a objectivé une anémie normochrome normocytaire: Hb: 8,8g/dl, VGM: $96\mu\text{m}^3$, CCMH: 33,7

Une leucopénie GB:1700/mm³, Taux de PNN étant normal

Une thrombopénie à 4400/mm³

Le 24/ 07/08 l'enfant a présenté une Asthénie profonde avec fièvre, les parents ont consulté dans notre formation où une NFS a été demandé, et qui objectivé une anémie normochrome macrocytaire (Hb: 4,1),PLQ: 18000/mm³,GB: 1800/mm³ avec neutropénie (PNN: 972/mm³) d'où l'indication de son hospitalisation le 25/07/08.

A l'admission enfant altéré, fébrile à 39, pâle avec des conjonctives décolorées, tachycarde à 100 b/min, eupnéique, stigmates de saignement dans les vêtements en rapport avec des gingivorragies, pas d'autres saignements extériorisés.

Un bilan a été fait : CRP: 69mg/l, ECBU: stérile, hémoculture négative, coproparasitologie des selles négative, radiographie thoracique: parenchyme pulmonaire sans anomalies

Le patient a été transfusé par des culots globulaires et plaquettaires iso groupe iso rhésus et a été mis sous C3G+Aminosides.

L'évolution a été marquée par l'apyrexie et l'amélioration de l'état général

La NFS de contrôle a révélé une anémie normochrome macrocytaire Hb: 5,2 g/dl, GB: 1300/mm³, avec une neutropénie, et une thrombopénie à 3300/mm³

Patient déclaré sortant le 05/08/08 sous antibiothérapie prophylactique vu la neutropénie: Bactrim* sirop

Observation N°2:

L'identité: l'enfant C. Yassine, âgé de 12 mois, originaire et habitant Ain Allah, de bas niveau socio-économique

Motif d'hospitalisation: Admis le 26/02/07 pour un syndrome hémorragique avec fièvre.

ATCDS: l'enfant est sans ATCD pathologiques notables.

HDM: le début de la symptomatologie remonte au 20/02/07 ou l'enfant a présenté plusieurs épisodes de gingivorragies et d'épistaxis de faible abondance avec notion de pâleur cutanée, acouphènes et de palpitations. Le tout évolue dans contexte de fièvre non chiffrée. Suite à cette symptomatologie la famille a consulté au privé ou un traitement à base d'antibiotique et d'antipyrétique a été prescrit. Devant la non amélioration et l'aggravation du tableau clinique par l'apparition une hématurie totale, les parents ont consulté dans notre formation pour prise en charge.

L'examen à l'admission:

Patient conscient, en mauvais état général, pâle, fébrile à 39,2°

TA: 13.5/07 mm-Hg, tachycarde à 110b/min, FR: 25c/min (eupnéique au repos)

Poids: 38 kg, Taille: 158 cm (+2DS)

Pâleur cutanéomuqueuse franche

Lésions pétéchiales au niveau de la face dorsale des deux mains et des deux pieds.

Ecchymose au niveau du pelvis, des deux articulations du genou, et des deux avants bras.

Stigmates de gingivorragies gingivales, taches ecchymotiques au niveau de la face interne de la joue droite.

Angines érythémateux-pultacées.

Pas de stigmates d'épistaxis à l'examen des fosses nasales.

Pas d'adénopathies ni d'hépatosplénomégalie.

L'enfant accuse une baisse de l'acuité visuelle du côté gauche.

Attitude vicieuse de l'avant bras gauche en rapport avec un traumatisme traité traditionnellement.

Le bilan paraclinique:

■ NFS: a objectivé une pancytopénie arégénérative:

- Une anémie normochrome normocytaire: Hb: 5,3g/dl
- Une leucopénie avec neutropénie : GB: 7000/mm³ avec PNN: 90/mm³
- PLQ: 2000/mm³
- Taux des réticulocytes: 4000/mm³
- Frottis sanguin: absence de blastes

■ Médullogramme: éléments inexistants: AM

■ BOM: Moelle désertique.

■ Autres:

- CRP: 98mg/l
- VS: 90/120mm
- Ionogramme et bilan hépatique: sans particularités
- Sérologies hépatite virale A, B, C: négatives
- Sérologie CMV: négative
- Sérologie VIH: négative
- Sérologie EBV: négative
- Sérologie de la toxoplasmose: négative
- Sérodiagnostic de Widal et Félix: négative
- IDR à la tuberculine et la recherche de BK dans les crachats sont négatives.

- Echo abdominale: quelques adénopathies iliaques gauches infra centimétriques.
- Radio thorax: parenchyme pulmonaire sans anomalies.
- Un avis ophtalmologique a été fait il a objectivé:
- Au niveau de l'œil droit: AV inférieure à 1m
 - cornée claire
 - cristallin clair
 - Fond d'œil: hémorragies choroïdiennes diffuses prenant le pôle postérieur
- Œil gauche: rien à signaler

PEC:

le patient a bénéficié des transfusions de culots globulaires et plaquettaires iso groupe iso rhésus, et a été mis sous antibiothérapie à base de C3G+Aminoside et antipyrétique.

Evolution:

Au cours de son hospitalisation le patient a fait un abcès dentaire qui a été traité, il a présenté aussi des pics fébriles à 40-41°C où une hémoculture a été faite ainsi qu'un ECBU et une radio thoracique.

L'hémoculture: Bacilles Gram négatif (BGN): E.COLI multi résistant.

L'ECBU est revenu stérile ainsi que la radio thoracique est sans particularité.

L'enfant a été mis sous Ciproxine orale puis sous Fortum+Amiklin puis on a passé à Tienam.

Le patient a resté fébrile tout le long de son hospitalisation, il a aggravé le syndrome hémorragique par la réapparition d'une hématurie, une hémorragie gingivale, épistaxis de moyenne abondance, tâches purpuriques diffuses à tout le corps avec rectorragies et diarrhées glairo-sanglantes.

Une NFS faite en urgence a objectivé une thrombopénie à 4000/mm³

Le patient a été transfusé par un des culots plaquettaires à plusieurs reprises.

Le patient a accusé aussi une baisse bilatérale de l'acuité visuelle. Un examen ophtalmologique a été refait, il a objectivé en plus de l'ancienne atteinte, une hémorragie intra-vitréenne au niveau de l'œil gauche avec deux tâches hémorragiques intra-papillaires.

Devant la non amélioration de son état et le manque de moyens les parents ont préféré le faire sortir.

Observation N°3:

L'identité l'enfant A. Siham, âgée de 14 ans, 3ème d'une fratrie de 5, issue d'une mère de 36 ans femme au foyer, et d'un père de 45 ans, ouvrier de profession, originaire et habitant Taza, de bas niveau socio-économique.

MH:

Admise le 17/03/08 pour syndrome hémorragique+syndrome infectieux+syndrome anémique.

ATCDS: L'enfant est sans ATCD pathologiques notables

HDM:

Le début de la symptomatologie remonte à 6 jours avant l'admission par l'installation brutale d'épistaxis de moyenne abondance, avec l'apparition de tâches ponctiformes, rouges, violacées, et de placards violacées au niveau des deux membres inférieurs.

La symptomatologie s'est aggravée quatre jours après par l'installation d'une hématurie et de gingivorragies, sans notion d'hématémèse, ni rectorragie, ni melena, avec extension des tâches purpuriques au reste du corps et au visage.

Le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée et de pâleur.

Suite à cette symptomatologie la famille a consulté chez un Médecin ORL qui a demandé une NFS puis fut adressé chez un hématologue qui a demandé un médullogramme, puis il a adressé le patient dans notre formation pour prise en charge.

L'examen à l'admission:

Patiente consciente, en assez bon état général

Pâle, conjonctives décolorées

Pouls: 100b/min, FR: 20c/min, TA: 10/05

Fébrile à 38,5°C

Poids: 33 kg (-2DS)

Taille: 150 cm (-1DS)

Tâches purpuriques pétéchiales, rouges, violacées, ne s'effaçant pas à la vitre pression, ni à l'étirement de la peau, non nécrotiques, intéressants tout le corps, respectant le visage, ces lésions sont plus accentuées au niveau des deux membres inférieurs.

Tâches purpuriques ecchymotiques, au nombre de 3 dont la plus grande mesure 4 cm de grand axe au niveau de la cuisse droite.

Stigmates de gingivorragie et d'épistaxis.

Présence d'une hémorragie conjonctivale au niveau de l'œil gauche, Acuité visuelle normale.

Pas de syndrome tumoral.

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

Le bilan paraclinique:

■ NFS a objectivé une pancytopénie arégénérative:

- Anémie normochrome normocytaire Hb: 6 g/dl
- Une leucopénie à 2700/mm³ avec neutropénie PNN:1944/mm³
- Une thrombopénie à 3000/mm³
- Taux de réticulocytes: 15200/mm³
- Frottis sanguin: absence de blastes

■ Médullograme: moelle pauvre

■ BOM: hypoplasie médullaire

■ Autres:

Groupage: B Rhésus négatif l'enfant a reçu l'anti-D

Glycémie:1,08g/dl

Fonction rénale correcte

Bilan hépatique:

- GOT: 159U/l (3,4 x la normale)
- GPT: 91U/l (1,9 x la normale)
- Bilirubine directe: 5 mg/l (1,6 x la normale)
- Bilirubine totale: 17 mg/l (1,7 x la normale)
- PAL: 435U/l (1,5 x la normale)

CRP: 3 mg/l, VS:5/9 mm

Sérologies:

- Sérologies hépatite virale A/ B /C: négatives
- Sérologie VIH: négative
- Sérologie EBV: négative
- Sérologie CMV: négative
- Sérologie de la toxoplasmose: négative
- Sérodiagnostic de Widal et Félix: négatif

TP: 88%

La radio thoracique ainsi que l'échographie abdominale sont sans particularités.

PEC

La patiente a bénéficié de plusieurs transfusions de culots globulaires et plaquettaires iso groupe iso rhésus et a été mis sous antibiothérapie à base de C3G+Aminoside

Evolution:

Au cours de son hospitalisation l'enfant est devenue apyrétique mais elle a aggravé le syndrome hémorragique par l'aggravation de l'hématurie, des gingivorragies, et l'apparition de bulles hémorragiques et d'une hématomèse de moyenne à grande abondance.

L'enfant a présenté aussi à j+6 de son hospitalisation une lourdeur des deux membres inférieurs d'installation brutale qui s'est aggravé un jour après par l'apparition d'un syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC), fait de céphalées intenses et de vomissements en jet. Une TDM cérébrale a été demandé et qui a objectivé: 3 petits hématomes parenchymateux intracérébrales avec hémorragie méningée, le neurochirurgien de garde a été contacté et la conduite à tenir était l'abstention thérapeutique avec contrôle scannographique dans 48 heures.

La TDM cérébrale de contrôle a mis en évidence l'augmentation du volume des hématomes, la conduite à tenir était la surveillance clinique.

Le 29/03/08 (deux jours après) l'enfant a présenté des troubles de la conscience (score de Glasgow GCS: 13), une hémiplégie droite d'installation brutale associée à une paralysie faciale centrale droite avec syndrome d'HTIC.

Une TDM a été faite en urgence, elle a objectivé un hématome de 3 cm interhémisphérique. Le neurochirurgien de garde a été contacté et la conduite à tenir était la surveillance du malade.

A 19h30 du même jour l'enfant est devenue tachycarde à 140-160/min, et elle a fait des pauses respiratoires de 15-30 secondes.

L'enfant a décédé dans un tableau d'arrêt cardiaque.

Observation N°4:

L'identité: l'enfant S. Ahmed, âgé de 7 ans, le 5ème d'une fratrie de 7, issu d'une mère âgée de 35 ans, femme au foyer, et d'un père âgé de 43 ans, ouvrier de profession, originaire et habitant à El Hoceima, de bas niveau socio-économique.

MH: Admis le 28/04/08 pour pâleur + gingivorragies

ATCD: l'enfant est sans antécédents pathologiques notables.

HDM: le début de la symptomatologie remonte à 3 mois (selon le père) où le patient a été victime d'une chute de sa hauteur avec réception sur le nez ce qui a occasionné chez lui des épistaxis arrêté par un méchage à l'hôpital, sortant sous Exacyl et Fumafer, et dès lors le père a remarqué une pâleur cutanée qui s'est progressivement aggravée avec l'apparition de gingivorragies. Le tout évoluant dans contexte d'apyrexie et d'altération de l'état général.

L'examen à l'admission:

Enfant conscient, en assez bon état général

FC: 84b/min, FR: 24c/min

TA: 12/75

Conjonctives décolorées

Poids: 20 kg (-0,5 DS), Taille: 123 cm (+1 DS)

Présence de gingivorragies

Pas de syndrome tumoral

Le reste de l'examen clinique est sans particularité

Le bilan paraclinique:

■ NFS: a objectivé une pancytopenie arégénérative

- Anémie hypochrome macrocytaire Hb: 3g/dl
- Leucopénie GB: 1100/mm³ avec neutropénie PNN: 400/mm³
- Thrombopénie PLQ: 5000/mm³

- Taux de réticulocytes: 56000/mm³
- Frottis sanguin: absence de blastes

■ Medullogramme: moelle légèrement hypoplasique sans cellules anormales visibles: Aspect cytologique évocateur d'une aplasie médullaire.

■ BOM: Moelle d'aspect hypoplasique, absence de myélofibrose ou de lésions tumorales

■ Autres:

Sérologies:

- hépatitiques A / B /C: négatives
- CMV: négative
- EBV: négative
- VIH: négative
- Parvovirus B19: négative
- Leishmaniose: négatif
- Recherche de BK dans les crachats: négative

GOT: 54U/l (1.2 x la normale)

GOT:34U/l

Créatinine: 4,9 mg/l

Glycémie:0,8 g/l

CRP: 2 mg/l

TP: 100%

TCK: 30/30

PEC:

L'enfant a été transfusé par des culots globulaires et plaquettaires iso groupe iso rhésus et a été mis sous antibiothérapie à base de C3G+Aminoside (deux cures).

Evolution:

Au cours de son hospitalisation l'enfant a présenté des lésions pétéchiales au niveau des deux membres inférieurs, du thorax, et au niveau du visage en regard des deux os malaires, il a fait aussi un seul épisode d'hémoptysie et de gingivorragie de faible abondance.

Une NFS a été faite, elle a objectivé une thrombopénie sévère à 2000/mm³ d'où sa transfusion par 6 culots plaquettaires isogroupe isorhésus. la NFS a montré aussi une leuco neutropénie (GB:1500/mm³), avec une anémie normochrome normocytaire (Hb: 9,9 g/dl).

Ces lésions ont régressé après transfusion de culots plaquettaire.

L'enfant a fait aussi de la fièvre après arrêt de l'antibiothérapie (10 jrs de C3G+Aminosides), d'où l'indication d'une 2ème cure surtout vu la leuco neutropénie.

Patient sortant le 02/06/08 sous Bactrim sirop 2 c à m/jour (traitement prophylactique vu la neutropénie).

Observation N°5:

L'identité: L'enfant D. Mohamed, âgé de 07 ans, 2ème d'une fratrie de 3, issu d'une mère de 26 ans, femme au foyer, et d'un père de 38 ans, plombier de profession, originaire et habitant Taza, de bas niveau socio-économique.

MH: Admis le 03/07/08 pour pancytopénie+retard staturo-pondéral (RSP)

ATCDS:

- Consanguinité du 1^{er} degré des parents.
- Patient suivi depuis le bas âge pour RSP.

HDM: l'enfant a présenté 10 jours avant son hospitalisation des ecchymoses diffuses à tout le corps évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général, suite à cette symptomatologie les parents ont consulté chez un médecin généraliste qui a demandé une NFS qui est revenue en faveur d'une pancytopénie, d'où l'enfant a été adressé dans notre formation pour prise en charge.

L'examen à l'admission:

Trouve un patient conscient, en assez bon état général

Apyrétique à 37°C

FC: 108b/min, FR: 20c/min

Poids : 10 kg (- 3DS), Taille: 92 cm (- 4 DS), PC: 46 cm

Faciès triangulaire (type Fanconi), traits fins, yeux et oreilles bas implantées.

Présence d'ecchymose diffuse au niveau des deux membres inférieurs

Présence de taches café au lait, multiples, infra centimétriques

Pas d'hyperpigmentation

Présence d'un souffle systolique aux quatre foyers cardiaques

Cryptorchidie bilatérale

Adénopathies cervicales, axillaires, et inguinales, ces adénopathies sont lenticulaires, fermes, indolores, bien limitées, de contours réguliers, mobile par rapport aux deux plans superficiel et profond et sans signes inflammatoires en regard.

Pas d'hépatosplénomégalie.

Le bilan paraclinique:

- NFS: a objectivé une pancytopénie arégénérative:
 - Une anémie normochrome normocytaire Hb: 6,1 g/dl
 - Une leucopénie à 2800/mm³
 - Une thrombopénie à 35000/mm³
 - Taux de réticulocytes: 21000/mm³
 - Frottis sanguin: absence de blastes
- Medullogramme: aspect en faveur d'une hypoplasie médullaire.
- BOM: moelle pauvre, en faveur d'une aplasie médullaire
- Autres:
 - Hormone de croissance (GH): 0,52 ng/ml (valeur normale)
 - Echographie abdominale: sans particularités
 - Radiographie de l'avant bras: sans particularités.
 - Une consultation cytogénétique a été prévue mais non faite vu que la famille n'a pas pu se déplacer à Rabat

PEC:

La conduite à tenir était de faire un suivi régulier du patient tous les mois sauf si état clinique stationnaire, le suivi sera tous les deux mois.

Le suivi doit être fait de la façon suivante:

- Faire Echo cœur de début
- Faire un bilan hépatique tous les 03 mois.

- Faire Echo rénale
- Transfusion pour augmenter l'Hb à 12 g/dl si Hb inférieure à 7 g/dl par des culots globulaires phénotypés, pour les plaquettes, transfuser le malade si syndrome hémorragique important ou si le taux de plaquettes est inférieur à 10000/mm³.
- Faire des ponctions médullaires tous les 6 mois.
- Si polytransfusion chronique faire Attention à la surcharge en Fer

Observation N°6:

L'identité: l'enfant E. Wafae, âgée de 7 ans, l'ainée d'une fratrie de 2, issue d'une mère de 27 ans, femme au foyer, et d'une mère de 36 ans, militaire, mutualiste, de moyen niveau socio-économique., originaire et habitant El Menzel.

MH: Admise le 17/03/09 pour anémie

ATCD: l'enfant est sans antécédents pathologiques notables.

HDM: le début de la symptomatologie remonte à 6 mois par l'apparition d'une pâleur cutanée, sans dyspnée, sans asthénie, ni hémorragie extériorisée, et sans autres signes associés, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement non chiffré.

L'examen à l'admission:

Trouve un enfant conscient, en assez bon état général

Apyrétique à 37.4°

FC: 86 b/min, FR: 20 c/min, TA: 10/06

Poids: 20 kg (- 1 DS), Taille: 118 cm,

Enfant pâle, avec des conjonctives décolorées

Visage triangulaire avec des traits fins et un petit menton, avec des tâches café au lait diffuses à tout le corps.

Pas de syndrome tumoral

Bilan paraclinique:

■ NFS: a objectivé une pancytopenie arégénérative:

- Une anémie normochrome macrocytaire Hb: 6,5 g/dl
- Une leucopénie GB: 3190/mm³, avec formule inversée:

PNN: 603/mm³, lymphocytes: 2329/mm³

- Une thrombopénie à 15000/mm³
- Taux de réticulocytes: 20000/mm³

○ Frottis sanguin: absence de blastes

■ Médullogramme: fait à deux reprises parlant d'une moelle blanche.

■ BOM: biopsie ostéoméduleaire difficilement interprétable, montrant une moelle de richesse faible, en faveur d'une aplasie médullaire.

■ Autres:

Groupage: O rhésus négatif

CRP: 7 mg/l

TP: 100%

TCK: 27/27"

Fonction rénale: normale

Bilan hépatique:

GOT: 27 U/l, GPT: 16 U/l, bilirubine totale: 2 mg/l, bilirubine directe: 4 mg/l

Glycémie: 0,72 g/l

Natrémie: 136 meq/l

Kaliémie: 4 meq/l

Acide folique: 8,80 ng/ml

Vitamine B12: 363 pg/ml²

Sérologies:

Hépatite A/ B /C : négative

CMV: négative

EBV: négative

VIH: négative

Radiographie thoracique, Radiographie des deux avants bras, Echographie abdominale: sans particularités.

Caryotype: demandé à la recherche d'une instabilité chromosomique mais non fait.

PEC:

L'enfant a été transfusée par des culots globulaires.

Evolution:

L'enfant a resté apyrétique, stable sur le plan hémodynamique, il n'a pas présenté de syndrome hémorragique.

Patiente sortante le 25/ 03/09, branchée en consultation.

Suivi:

La patiente a été perdue de vue jusqu'au 03/12/09 où l'enfant a présenté un syndrome hémorragique fait d'épistaxis de grande abondance évoluant dans un contexte de pâleur et d'asthénie. Suite à cette symptomatologie les parents ont consulté chez un médecin généraliste, qui a prescrit un traitement non précisé, vu la non amélioration une consultation au CHP de Sefrou a été faite où une NFS a été réalisé, puis fut adressée l'enfant à notre formation le 15/12/09 pour prise en charge.

A l'examen: enfant consciente, apyrétique, pâle, conjonctives décolorées,
Poids: 20 kg (-2 DS), Taille: 121 cm (121 cm), PC: 50 cm (-1 DS)

Tachycarde à 120 b/min, polypneique à 35 c/min

Souffle systolique aux 4 foyers

Une NFS a été faite, elle a objectivé:

Une anémie normochrome macrocytaire Hb: 2.2 g/dl

Une thrombopénie à 8000/mm³

Une leucopénie à 2080/mm³ avec neutropénie PNN: 110/mm.

Le patient à été transfusé par du sang phénotypé.

La NFS de contrôle à montré:

Hb: 6,5 g/dl normo chrome normocytaire, GB: 3190/mm³,PLQ: 15000/mm³

Le patient a été mis sous Bactrim sirop pour la neutropénie sévère, discuter un éventuel traitement par Ciclosporine ou SAL.

Observation N°7:

L'identité: l'enfant A. Fatima, âgée de 14 ans, l'aînée d'une fratrie de deux, issue d'une mère de 35 ans, femme au foyer, et d'un père de 62 ans, militaire retraité, originaire et habitant El Menzel, de bas niveau socio-économique.

MH:

Admis le 17/03/09 pour syndrome anémique.

ATCDS:

- notion de géophagie depuis l'âge de 03 ans
- Notion d'asthme chez les deux parents

HDM: le début de la symptomatologie remonte à 6 ans par l'installation progressive de douleur abdominales associées à des rectorragies de moyenne à grande abondance, d'épistaxis et de gingivorragies, avec pâleur cutanéomuqueuse, palpitations, céphalées et vertige, le tout évoluant dans contexte d'altération de l'état général faite d'asthénie, d'anorexie, et d'amaigrissement important non chiffré, ce qui a amené la famille a consulté chez un médecin généraliste qui l'a envoyé à l'hôpital de Séfrou, où elle a séjourné 2 semaines et a bénéficié d'un bilan.

Deux jours après, la malade a présente des douleurs abdominales, des vomissements, des hématuries de faible abondance, avec des gingivorragies, par ailleurs la patiente rapporte la notion de toux sèche chroniques avec notion de fièvre nocturne. Suite à cette symptomatologie les parents ont consulté dans notre formation pour prise en charge.

L'examen à l'admission:

Trouve un enfant conscient, très pâle, avec des conjonctives décolorées.

Apyrétique à 37°C, FC: 104 b/min, FR: 24 c/min

Poids: 28 kg (- 3 DS), Taille: 146 cm (- 2 DS), PC: 53cm

Stigmates de gingivorragies.

Teint hyperpigmenté avec des traits fins: nez fin, petit menton

Souffle systolique aux 4 foyers

Pas de syndrome tumoral

Bilan paraclinique:

■ NFS: a objectivé une pancytopénie arégénérative

- Une anémie normo chrome macrocytaire Hb: 2,8 g/dl
- Une leucopénie à 2400/mm³, avec neutropénie à 1020/mm³
- Une thrombopénie à 15000/mm³
- Taux de réticulocytes: 18800/mm³
- Frottis sanguin: absence de blastes

■ Médullogramme: moelle pauvre avec de rares cellules hématopoïétiques

■ BOM: non faite par manque de troquard

■ Autres:

Fer sérique: 1,88 ng/l

Ferritinémie: 285 µg/l

Vitamine B12: 323 pg/l

VS: 23/47

CRP: 35 mg/l

Fonction rénale: correcte

GOT: 23 U/l, GPT: 21U/l

Sérologies:

Hépatite A/ B /C: négatives

VIH: négatives

CMV: positives IgG à 14,2 (la normale inférieure à 0,9)

Recherche de BK dans les crachats: négative

IDR à la tuberculine: négatives

Protidémie:90

Natrémie:133 meq/l, kaliémie: 3,7 meq/l

Avis génétique demandé: non fait

Radiographie thoracique, des deux avants bras et l'Echographie abdominale sont sans particularité.

PEC:

L'enfant a été transfusé par des culots globulaires et plaquettaires iso groupe iso rhésus et mis sous antibiothérapie à base de C3G (50 mg/kg) +Aminoside pendant 10 jours.

Evolution: au cours de son hospitalisation l'enfant a resté stable sur le plan hémodynamique, il n'a pas présenté un saignement extériorisé. Il a fait un pic fébrile à 39°C, d'où une hémoculture a été faite qui est revenue négative, Une CRP à 14 mg/l, Plusieurs NFS ont été réalisé dont la dernière a mis en évidence une anémie normochrome normocytaire Hb: 7,1 g/dl, leucopénie à 1310/mm³ avec neutropénie, et une thrombopénie à 17000/mm³.

Suivi: patient sortant le 01/04/09 sous Bactrim sirop comme traitement prophylactique vu la neutropénie.

Observation N°8:

L'identité: l'enfant Z. Salma, âgée de 5 ans, la 3ème d'une fratrie de 3, issue d'une mère de 38 ans, femme au foyer, et d'un père de 42 ans, maçon de profession, originaire et habitant Guerif, de bas niveau socio-économique.

MH:

Admis le 28/07/09 pour pâleur+syndrome hémorragique.

ATCDS: ● notion d'hépatite virale A il y a 7 mois chez les deux frères avec bonne évolution.

HDM: le début de la symptomatologie remonte au mois Mars 2009 par l'installation d'un ictère d'allure Cholestatique (urines foncées, selles décolorées),évoluant dans un contexte de fièvre et de vomissements, ce qui a motivé une consultation chez un médecin généraliste qui l'a mise sous Vitamine C, un bilan a été demandé le 25/03/09 qui a montré une cytolysse hépatique GOT: 1180UI/l, GPT: 1580UI/l, une NFS sans particularité, et une VS 11/24 mm.

L'évolution a été marquée par l'amélioration clinique et biologique (bilan de contrôle fait le 27/04/09 GOT: 48 U/l, GPT: 54 U/l.

Devant la récurrence de la symptomatologie, les parents ont consulté chez un pédiatre en privé à Fès le 18/06/09, qui a demandé un bilan biologique: une sérologie hépatitique A qui est revenue positive, un bilan hépatique qui a montré une cytolysse hépatique GOT/GPT: 2929/2552 U/l, une cholestase: Bilirubine totale à 84,32 mg/l, bilirubine conjuguée à 70 mg/l, NFS normale, TP: 100°.

L'enfant a été mis sous Antihistaminique et Antalgique avec bonne évolution clinique.

La symptomatologie s'est enrichie un mois après par l'apparition de tâches purpuriques diffuses à tout le corps, associées à des céphalées, épistaxis, et des gingivorragies, le tout évoluant dans un contexte de fièvre et d'altération de l'état

général, ce qui a motivé la famille a consulté au CHP de Taza, où un bilan biologique a été fait, la NFS a objectivé une pan cytopénie, CRP: 5 mg/l, VS: 22/50. mise sous C3G, Puis fut adressée à notre formation pour complément de prise en charge.

L'examen à l'admission:

Enfant consciente, apyrétique (sous C3G)

Pâle, avec de multiples tâches ecchymotiques et pétéchiales.

TA: 12/05, FC: 72 b/min, FR: 20c/min

Poids : 17 kg, Taille: 170cm, PC:51 cm

Pas de syndrome tumoral

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

Le bilan paraclinique:

■ NFS: pan cytopénie arégénérative

- Une anémie normo chrome normocytaire Hb: 5 g/dl
- Une leucopénie à 3050/mm³, avec neutropénie:1640/mm³
- Une thrombopénie à 1320/mm³
- Taux de réticulocytes:18000/mm³
- Frottis sanguin: absence de blastes

■ Medullogramme: Aplasie médullaire intéressant toutes les lignées.

■ BOM: Moelle pauvre

■ Autres:

- Sérologie HVA: IgM: négatif, IgG: positif
- VS: 22/50 mm, CRP: 5 mg/l
- TP: 92%, TCK: 28"/28"

PEC:

La patiente a été transfusée par des culots globulaires et plaquettaires, est mise sous antibiothérapie: C3G (100 mg/kg/jour) + Aminoside.

L'enfant a aggravé son syndrome hémorragique avec un syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC), une TDM cérébrale a été faite, elle a objectivé u hématome frontal millimétrique non chirurgical.

L'enfant a fait aussi un pic fébrile à 41°C, une NFS qui a objectivé une anémie hypochrome normocytaire Hb: 5,2 g/dl, une leuco neutropénie, et une thrombopénie, une CRP à 83 mg/l, et une hémoculture qui est revenue positive, avec mise en évidence d'une candidose systémique, l'enfant à été mis sous Fluconazol 10mg/kg/jour associé à C3G 100mg/kg/jour. Suite à la non amélioration, la patiente à été mise sous Fortum+Amiklin pendant 15 jours.

Un traitement à base de Ciclosporine a été instauré 6 mg/kg/jour (Neoral 1 comprimé de 50 mg/12 h).

L'évolution a été marquée par l'amélioration clinique et biologique:

NFS: Hb: 12 g/dl, GB: 2500/mm³ avec PNN:650/mm³, plaquettes: 8000/mm³

CRP et hémoculture négatives

La malade est déclarée sortante le 11/ 09/09 sous Ciclosporine pendant 03 mois, puis si réponse favorable, continuer le traitement jusqu'à 6 mois, puis faire une dégression, patiente mise aussi sous Bactrim sirop, Magnésium per os.

RDV dans un mois pour contrôle clinique et biologique: NFS, Bilan hépatique, Magnésemie, Fonction rénale et bilan lipidique.

RESULTATS

EPIDEMIOLOGIE:

A. Fréquence:

Durant la période allant du janvier 2006 à décembre 2009, 8 cas d'aplasie médullaire ont été diagnostiqués au service de pédiatrie, CHU HASSAN II de Fès. Ce qui représente 0,3% De l'ensemble des hospitalisations.

La répartition des cas selon l'année d'hospitalisation est schématisée dans le tableau

1

Tableau n°1: nombre des cas d'aplasie médullaire/an

Année	Nombre de cas	pourcentage
2006	1	12,5
2007	1	12,5
2008	3	37,5
2009	3	37,5
TOTAL	8	100

B.Répartition Age-sexe:

AGE:

Dans notre série, l'âge de nos patients varie entre 1 et 14 ans, avec une moyenne de 8,5.

Un patient avait un 1 an soit 12,5%

5 patients avaient entre 5 et 10 ans soit 62,5%

2 patients avaient L'âge supérieur à 10 ans soit 25%,

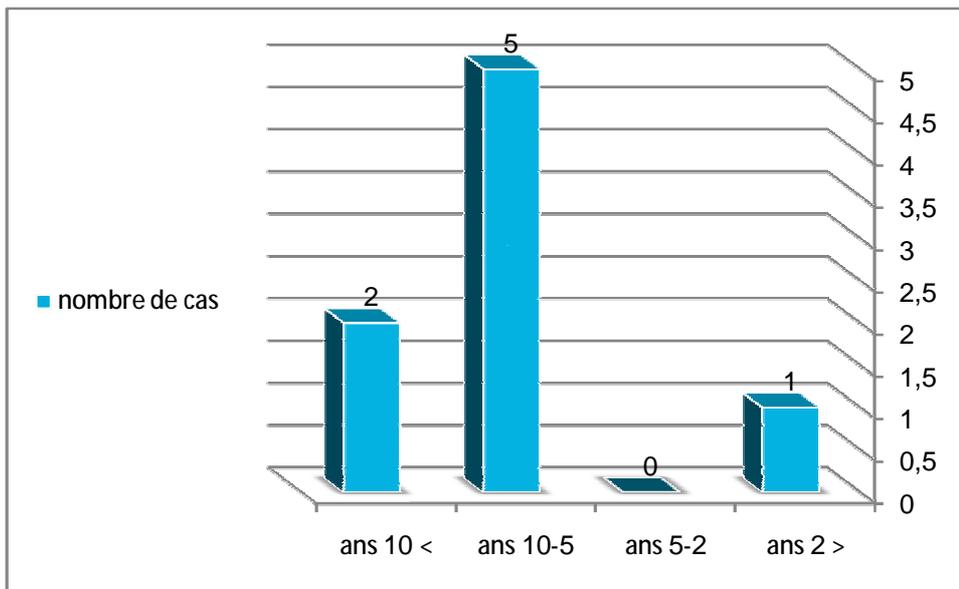


Figure 1: Répartition des cas étudiés en fonction de l'âge

SEXE:

Nous avons retrouvé 4 cas de sexe féminin et 4 cas de sexe masculin, donc le sexe ratio est égal à 1.

REPARTITION GEOGRAPHIQUE:

Au service de pédiatrie CHU HASSAN II on a reçu 8 cas d'A surtout originaire du centre du Maroc dont 4 cas de Fès, ce qui représente 50% des cas.

Tableau n°2: Répartition géographique des patients ayant une AM

Origine géographique	Nombre de cas	pourcentage
Fès	4	50%
Taza	2	25%
Guerif	1	12,5%
El Hoceima	1	12,5
TOTAL	8	100%

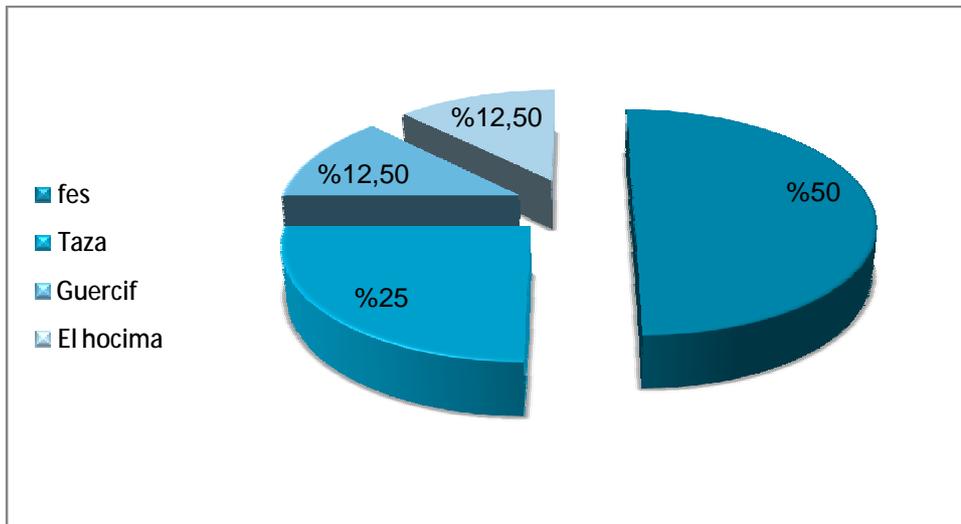


Figure 2: Répartition géographiques des enfants atteints d'une AM

ATCD DES PATIENTS:

Dans les antécédents des patients nous avons noté:

4 cas ont été sans ATCD pathologiques notables.

4 cas avaient une consanguinité du 1^{er} degré des parents

4 cas avaient un retard staturo-pondéral variant de - 1DS à -4DS

Un cas avait la notion de deux frères atteints d'une hépatite A

REPARTITION DES PATIENTS SELON LEUR VOIE D'ADMISSION:

Parmi les 8 cas d'AM hospitalisés au service:

5 enfants ont été adressés par des médecins généralistes (soit 62,5%)

2 enfants ont été référés de l'hôpital (soit 25%)

1 enfant a été adressé par un Hématologue soit (12,5%).

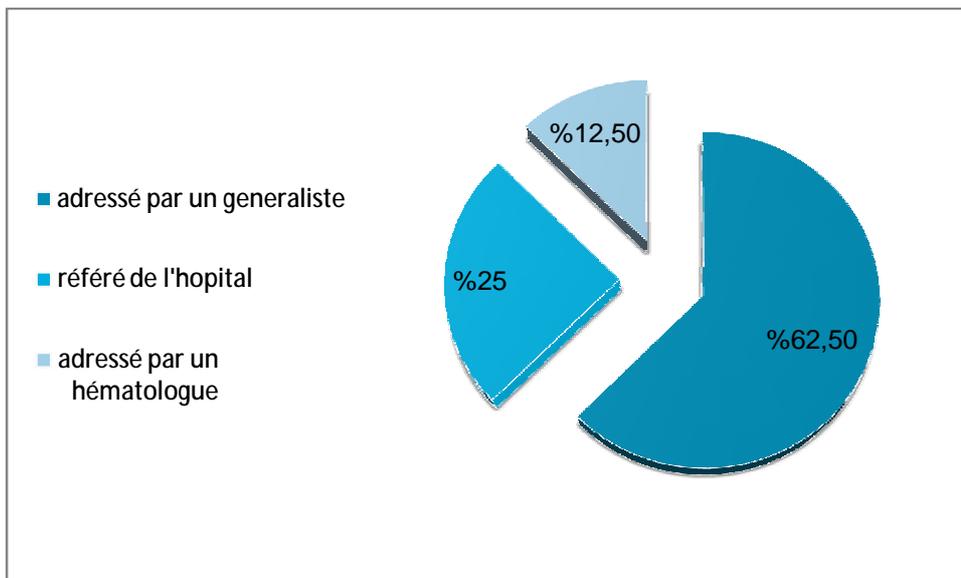


Figure3: répartition des cas selon leur voie d'admission

ETUDES CLINIQUES:

L'interrogatoire trouve dans tous les cas une symptomatologie qui précède l'hospitalisation de deux semaines à 3 ans.

Tableau n°3: Durée d'évolution avant hospitalisation

Durée d'évolution avant l'hospitalisation	Nombre de cas	pourcentage
< 1 mois	3	37,5
1-3 mois	2	25
4-6 mois	2	25
>6mois	1	12,5
TOTAL	8	100

Cliniquement on a un syndrome d'insuffisance médullaire:

- Syndrome Anémique:

Il est présent chez tous les cas, dominé par une pâleur cutanéomuqueuse d'intensité variable, allant de la légère, jusqu'à très importante attirant l'attention de l'entourage, et motivant la consultation.

- Syndrome hémorragique:

Il est présent chez 6 cas parmi 8, soit chez 75% des cas, cette hémorragie est parfois cutanée (purpura, ecchymose, pétéchies), parfois intéresse les muqueuses (gingivorragies, épistaxis), et parfois intéressant des organes (hématémèse, hématurie, hématome intracérébral...).

- Syndrome infectieux:

Il est présent chez 5 cas parmi 8, soit 62,5% des cas, du à des infections survenant sur un terrain d'insuffisance médullaire.

- Les 3 signes d'insuffisance médullaires:

Retrouvés chez 4 cas parmi 8, soit dans 50% des cas

Tableau n°4: fréquence des différents signes cliniques

Signes cliniques	Nombre de cas	pourcentage
Syndrome anémique	8	100
Syndrome hémorragique	6	75
Syndrome infectieux	5	62,5
Association des 3 signes	4	50

PARACLINIQUES:

Numération formule sanguine: NFS

1. Hémoglobine:

Les taux d'hémoglobine varient entre 2 et 10 g/dl avec une médiane de 5,6 g/dl.

2 patients avaient une Hb <5g/dl, (soit 25%)

5 patients avaient une Hb entre 5 et 7 g/dl, (soit 62,5%)

1 patient avait une Hb >7 g/dl, (soit 12,5%)

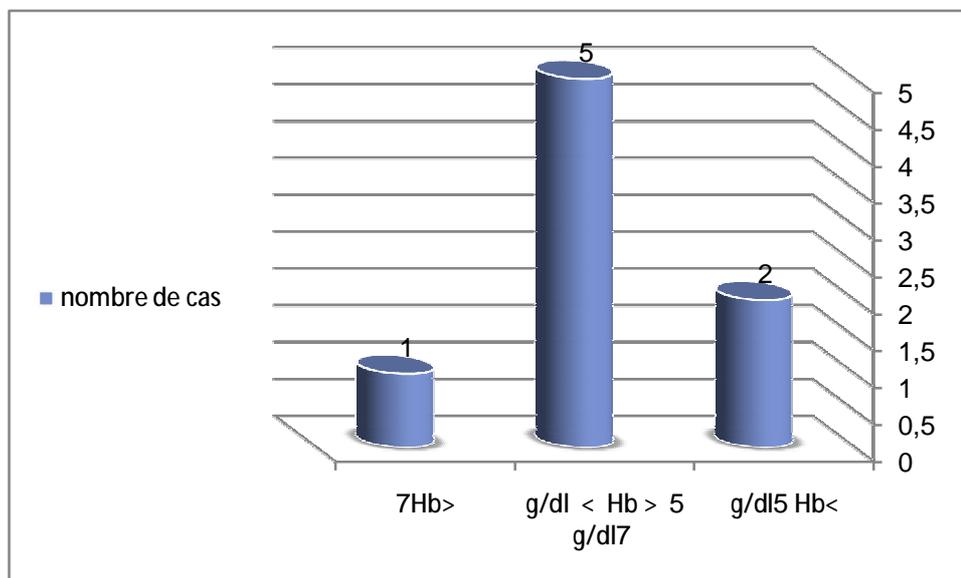


Figure4: le taux d'hémoglobine

2. VGM, CCMH, Taux de réticulocytes:

Les valeurs de VGM varient entre 79 et 120 μm^3

Le CCMH varie entre 29 et 40%

Et le taux de réticulocytes est compris entre 4000 et 21000/mm³

Donc nous avons noté que:

5 patients avaient une anémie normochrome normocytaire arégénérative (soit 62,5%)

3 patients avaient une anémie normochrome macrocytaire arégénérative (soit 37,5%)

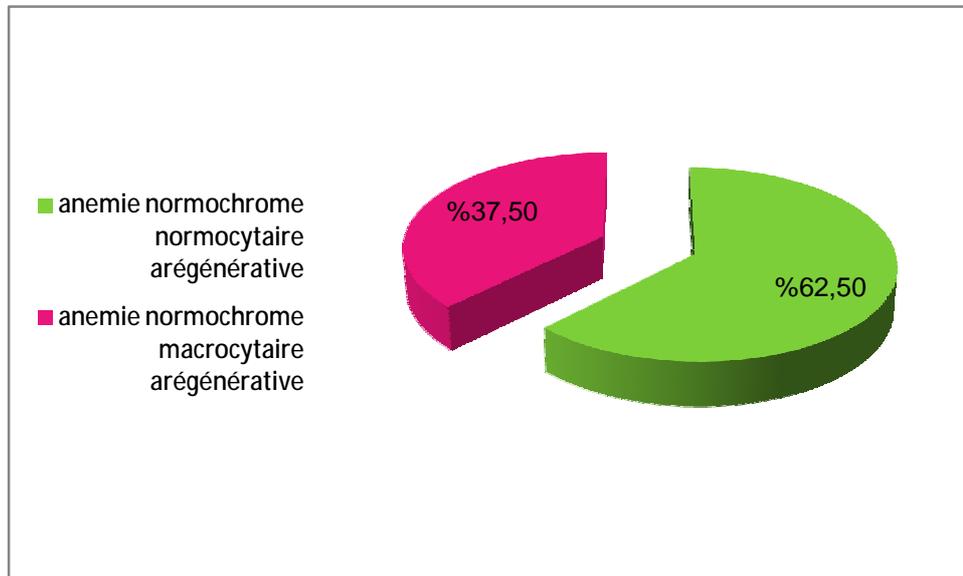


Figure5: le type d'anémie

3. Taux de GB;

Tous les patients avaient une leucopénie (soit 100%)

Le taux de GB varie entre 1100/mm³ et 3190/mm³

6 patients avaient un taux de GB < 3000/mm³ (soit 75%)

2 patients avaient un taux de GB entre 3000 et 3500/mm³ (soit 25%).

Neutropénie retrouvée chez 6 malades, soit dans 75%.

4. Taux de plaquettes:

Tous les patients avaient une thrombopénie (soit 100%)

Le taux de plaquettes varie entre 1320 et 48000/mm³

Myélogramme:

Le myélogramme a été réalisé chez tous les cas (soit 100%).

Le myélogramme est désertique chez deux cas (soit dans 25%), et pauvre chez 6 cas (soit dans 75%).

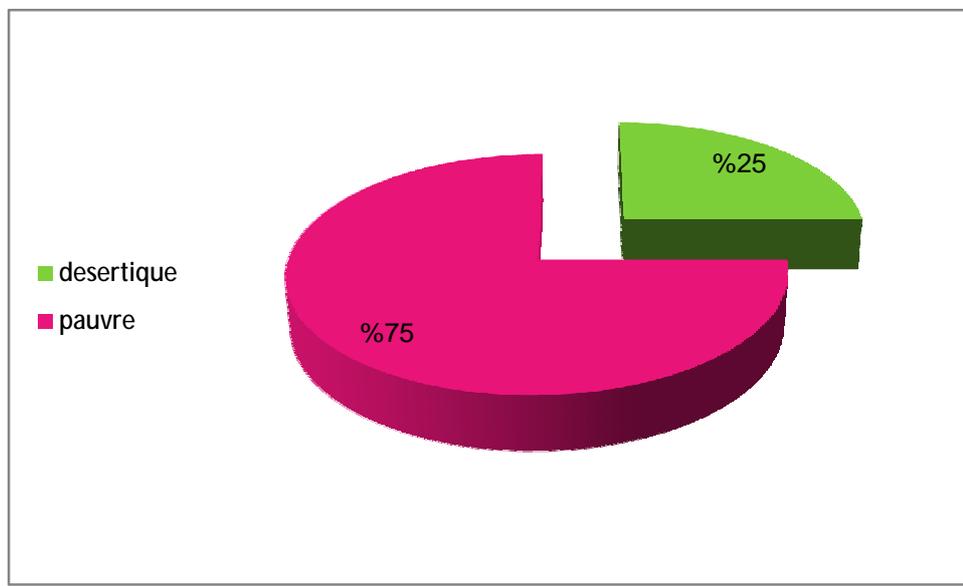


Figure 6: répartition selon myélogramme

Biopsie ostéoméduillaire (BOM):

La BOM confirme l'existence d'AM chez tous les patients soit chez 100%

D'autres examens complémentaires ont été réalisés mais qui n'ont qu'une valeur diagnostique étiologique.

ETIOLOGIES:

L'enquête étiologique a trouvé:

L'Anémie de Fanconi a été suspecté chez 4 patients soit dans 50%

Une hépatite virale A a été retenue chez 1 seul cas soit dans 12,5%

Aucune étiologie n'a pu être retrouvée chez 3 cas soit dans 37,5%

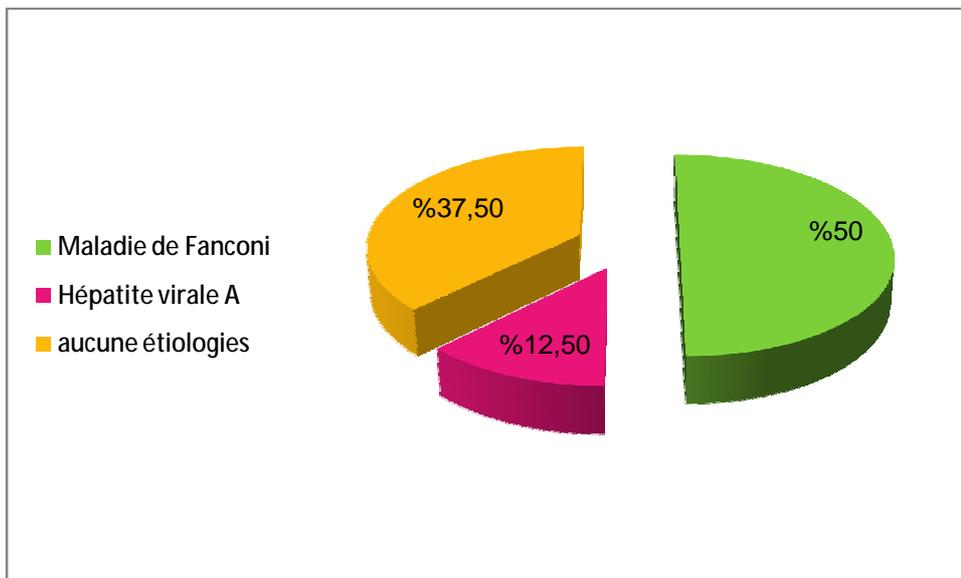


Figure 7: répartition des étiologies

Traitement:

Du fait de la gravité du tableau clinique, le traitement symptomatique a été immédiatement entrepris:

- Transfusions sanguines iso groupe iso rhésus pour tous les malades soit dans 100% des cas.
- Antibiothérapie à base de C3G+Aminoside chez 6 malades soit dans 75% des cas.
- Un patient a été mis sous ciclosporine (NEORAL), soit dans 12,5% des cas.
- Aucun malade n'a bénéficié d'une greffe de moelle.

Evolution:

Dans notre série:

L'évolution a été favorable chez deux cas soit dans 25%

L'évolution a été défavorable, avec aggravation du tableau clinique (syndrome hémorragique et/ ou infectieux) chez 5 cas soit dans 62,5%

Un malade est décédé dans un tableau d'HTIC.

DISCUSSION

Avant d'entamer ce chapitre de discussion, il faut d'abord signaler certains problèmes auxquels on a été confronté au cours de l'exploitation des dossiers et surtout pour le suivi des malades.

Les dossiers ont été incomplets, et l'observation s'arrête au jour où l'enfant a été déclaré sortant, aucune information n'est écrite sur le dossier, en ce qui concerne l'évolution à long terme.

Donc nous étions face à une pénurie au sujet d'évolution, de suivi, et de traitement spécifique.

Il est temps de créer un centre d'hématologie pédiatrique au CHU-Fès, afin d'offrir les meilleures conditions de soins aux enfants.

L'AM désigne une insuffisance médullaire quantitative, à l'origine d'une cytopénie affectant les 3 lignées sanguines. Le diagnostic est évoqué cliniquement devant un syndrome d'insuffisance médullaire, il est confirmé par l'examen de la moelle: le myélogramme qui élimine un envahissement leucémique, métastatique ou myélodysplasique (anomalie fonctionnelle), ou montre une diminution globale de la cellularité, et la BOM qui confirme la présence d'une moelle de richesse diminuée, sans fibrose, avec une part de transformation adipeuse. (1, 3,7)

EPIDEMIOLOGIE:

* Fréquence;

L'aplasie médullaire est une maladie rare, dont l'incidence est de dix cas par millions et par an, ce qui représente vingt fois moins que le myélome multiple et dix fois moins que les leucémies aiguës.

La maladie est plus répandue en Asie qu'en Europe et en Amérique. Suivant les études, l'estimation de l'incidence de l'aplasie médullaire est difficile à préciser, et varie probablement en fonction des critères retenus pour affirmer le Diagnostic. Les études respectant les critères international Agranulocytosis Aplastic Anemia Study (IAAAS), montre des taux d'incidence assez proches les uns des autres même si l'incidence en Asie semble stable à peu près deux fois plus élevée que dans les pays occidentaux.

Actuellement L'incidence est de l'ordre de 2cas/millions d'habitants/an en Europe, elle atteint 6 en Thaïlande et 7,4 en chine tout âge confondu. (1, 3, 6, 7,8,)

*Répartition Age-Sexe:

L'incidence de l'AM décrit une courbe bimodale, avec un premier pic chez les sujets jeunes avant 20 ans, et un autre après 50 ans. (1, 3, 6,7)

Dans notre série l'âge varie entre 1 et 14 ans, et ceci est identique aux résultats de l'étude faite en 2004 au service de pédiatrie du CHU Rennes (Ille-et-Vilaine). (9)

Dans notre série on a une fréquence égale de sexe, ce qui conforme à l'étude faite au CHU de Rennes (9), ou le sexe ratio était de 1. Au Contraire une étude faite au CHU Yopogon (10) a Abidjan a trouvé une prédominance masculine, dont le sexe ratio était de 1,13, ces résultats sont similaires à ceux de Najeau (11), et Koffi (12), dont on a trouvé aussi une prédominance du sexe masculin, l'étude Yao (13), faite au CHU de Treichville, a trouvé une prédominance féminine avec un sexe ratio à 0,7.

L'aplasie médullaire s'observe le plus souvent dans les classes socio-économiques défavorisées, ce qui est concordant avec notre série dont le niveau socio-économique est bas chez 7 cas soit dans 87,5%, le même résultat est retrouvé dans l'étude faite au CHU de Yopougou (10), dans l'étude de Riyat faite à Kenya (14), d'Elira faite au Congo (15), et d'Issaragrisil faite au Thaïlande (16).

Pour l'étude Yao (13), l'AM pouvait survenir dans les différentes couches sociales.

Le faible niveau socio-économique emmenait la population à recourir à certaines pratiques peu conventionnelles telle l'automédication abusive.

CLINIQUE:

L'AM se caractérise cliniquement par un syndrome d'insuffisance médullaire en rapport avec une insuffisance de l'hématopoïèse. (1, 2, 3, 5,17)

Le tableau clinique comporte de façon plus ou moins complète:

- Un Syndrome anémique;
- Un Syndrome hémorragique;

- Un Syndrome infectieux;

a) Le syndrome anémique:

L'anémie peut s'exprimer par:

- Une pâleur cutané-muqueuse d'importance variable, d'apparition progressive ou brutale en cas d'hémorragie associée.
- Une asthénie importante assez fréquemment inaugurale.
- Une dyspnée d'effort voire de repos.
- Des vertiges, des palpitations, des crises d'angor.
- Un souffle systolique fonctionnel à l'auscultation.

b) Syndrome hémorragique:

Du à la thrombopénie, qui peut être responsable au dessous d'un certain seuil de:

- Purpura pétéchial ou Ecchymose.
- Epistaxis, gingivorragies
- Hématurie, hématomèses, métrorragies...

Lors des thrombopénies majeures, les hémorragies rétinienne ou cérébro-méningées gravissimes sont à craindre.

c) Syndrome infectieux:

Se manifeste par une fièvre, avec ou sans foyer infectieux cliniquement décelable, parfois on peut avoir un tableau de septicémie bactérienne sévères.

Donc devant toute fièvre même isolée doit retenir l'attention!

Dans notre série le syndrome anémique prédomine retrouvé dans 100% des cas, suivi du syndrome hémorragique présent dans 75% des cas, et enfin le syndrome infectieux trouvé dans 62,5% des cas. Ces résultats sont concordants avec ceux de Yao (12).

Au contraire dans l'étude faite au service de pédiatrie CHU Rennes (9), le syndrome hémorragique était présent chez 85,7% des cas, avec une prédominance égale du syndrome anémique et infectieux (42,8%). Alors que le syndrome infectieux venait en tête, suivi du syndrome anémique et enfin du syndrome hémorragique dans l'étude faite au CHU de Yopougon(10), les mêmes résultats se sont retrouvés dans l'étude d'Elira (15).

PARACLINIQUE:

L'AM comporte par définition une atteinte des trois lignées sanguines. Une atteinte dissociée est cependant possible au début. (1, 2, 3, 5, 17,18)

◦NFS: montre une pancytopenie définie par l'association:

- d'une anémie arégénérative, normochrome , normocytaire, ou macrorocytaire, associée à un taux bas de réticulocytes témoignant de la nature centrale de l'anémie. La réticulocytose est inférieure à 100/mm³ dans les formes graves, habituellement elle est comprise entre 15 et 70000/mm³.
- D'une thrombopénie : plaquettes < 150 000/mm³.
- D'une neutropénie qui est variable, < à 200/mm³, dans les formes graves, plus modérées (500- 1500/mm³) dans les formes chroniques.

Dans notre série, la NFS a montré une pancytopenie chez tous les malades, soit dans 100%, même résultats trouvé dans la série du CHU de Rennes (8). Pour l'étude faite au CHU Yopougon (10), l'hémogramme a montré une pancytopenie dans 85,3%, une bicytopenie dans 11,8% et une anémie

isolée dans 2,9%, résultats similaires à ceux de Najean (11) qui retrouvait fréquemment une pancytopénie, de même que Lewis (19).

Chez nos malades le taux d'hémoglobine a varié entre 2 et 10 g/dl avec une moyenne de 5,6 g/dl, et 62,5% des cas avaient un taux d'hémoglobine <7 g/dl, ce qui concorde avec la série de Yopougon (10) dont le taux d'Hémoglobine a varié entre 1,5 et 9.9 g/dl, avec une moyenne de 5,15 g/dl, alors que 62% des cas avaient un taux d'hémoglobine < à 6 g/dl. Au contraire dans la série du CHU de Rennes(8), le taux d'hémoglobine a varié entre 7 et 11,5 g/dl, avec une moyenne de 9,8 g/dl.

Tous les malades avaient une leucopénie, dont le taux de GB a varié entre 1100 et 3190/mm³, avec une moyenne de 3190/mm³.

La neutropénie a été retrouvée chez 75% des cas, alors que pour l'étude faite au CHU de Rennes (9) seulement 50% avaient une neutropénie.

Dans notre série le taux de plaquettes a varié entre 1320 et 55000/mm³, avec une moyenne de 18045/mm³, pour l'étude de Yopougon (10), le taux de plaquettes a varié entre 3000 et 260000, avec une moyenne de 64797/mm³. Ce taux était >50000 dans 47%, et < 20000 dans 18%, et compris entre 20000 et 50000 dans 35% des cas.

◦Le myélogramme:(1, 2, 3, 5, 16, 18, 20, 21, 22,23)

L'étude de la moelle osseuse par aspiration médullaire apporte des renseignements de deux ordres:

- D'une part des renseignements quantitatifs en étudiant la richesse du tissu hématopoïétique.
- D'autre part des renseignements qualitatifs: la répartition du tissu hématopoïétique et les éventuelles réactions associées.

Dans l'AM l'anomalie quantitative est le fait essentiel: les trois lignées sont diminuées. Cette anomalie est constante dans les formes aiguës, par contre elle est variable dans les formes chroniques et le frottis peut apparaître de richesse normale.

L'atteinte des mégacaryocytes est la plus constante.

L'aspect morphologique des cellules myéloïdes est normal et l'aspect morphologique des cellules myéloïdes est normal et l'équilibre normal est conservé entre les différents stades de maturation.

Dans les AM, il montre une moelle pauvre, avec présence de lymphocytes augmentés en proportions, sans cellules anormales, ni troubles de maturation. Le degré de cellularité médullaire permet de définir une moelle hypoplasique 20 à 40% ou aplasique < 20% ou totalement déserte: "moelle de sureau".

Dans notre série, le myélogramme est désertique dans 25%, et pauvre dans 75% des cas, par contre pour l'étude faite au CHU de Yopougon (10), le myélogramme était désertique dans 55,9%, et pauvre dans 44,1%.

- BOM:(1,2,3,5,18,20,21,22,23,24)

L'examen histologique de la moelle osseuse prélevée par biopsie de la crête iliaque postérieure est d'une importance capitale pour le diagnostic et le pronostic des AM.

Il permet d'étudier avec exactitude la richesse médullaire, les altérations de la charpente médullaire et d'apprécier l'étendue de la moelle grasseuse dont l'évaluation est importante.

Ø La cellularité médullaire: c'est le premier élément à apprécier: la disparition du tissu myéloïde et son remplacement par de la graisse constitue le meilleur signe de l'insuffisance médullaire. La richesse médullaire est évaluée en quatre grades:

- Grade I: représente l'AM complète composée uniquement de vacuoles graisseuses réalisant l'image classique de la moelle " SUREAU".
- Grade II : correspond à une aplasie avec de rares cellules isolées entre les vacuoles graisseuses.
- Grade III : correspond à une hypoplasie médullaire où les surfaces graisseuses l'emportent sur les surfaces vacuolaires.
- Grade VI : correspond à une moelle de richesse normale où les surfaces cellulaires l'emportent sur les surfaces graisseuses.

La fréquence de la disparition du tissu érythro-myéloïde et son remplacement par la graisse est diversement appréciée.

Ø Les altérations de la charpente médullaire:

Sont une donnée essentielle de l'examen de la moelle. Les principales altérations ainsi retrouvées sont:

Ø L'œdème médullaire: avec sa sérosité dissociant les fibres de réticuline de la moelle et séparant les vacuoles graisseuses.

Ø Les suffusions hémorragiques: correspond à l'épanchement d'hématies dans le tissu médullaire à partir des sinus distendus.

Ø Les lésions du réseau réticulinique: initialement provoquées par l'œdème, elles aboutissent à une dissociation des fibrilles qui se fragmentent si l'aplasie se prolonge.

Ø Les modifications cellulaires:

Elles sont également recherchées mais leur lecture histologique est plus délicate que sur le frottis.

Ø La réaction plasmocytaire: est fréquente, souvent importante, DUHAMEL la note dans 25% des cas.

L'histologie précise la topographie de ces cellules, elles sont rarement isolées, plus souvent elles sont regroupées en petites cellules amas comportant quatre à six cellules. Très souvent les plasmocytes se disposent en files parallèles, le long de la paroi des petits vaisseaux dont ils semblent se détacher.

L'association de plasmocytes et des cellules indifférenciées est un argument en faveur de l'insuffisance médullaire, les réactions plasmocytaires étant exceptionnelles dans les hémopathies malignes.

Ø Les réactions réticulaires:

S'observent principalement dans les insuffisances médullaires chroniques et apparaissent tantôt isolées dans les angles de vacuoles graisseuses, tantôt en petit amas ou même en plage.

Ø Les réactions lymphocytaires:

Sont plus rares, alors que sur le myélogramme, les lymphocytes prédominent en valeur relative.

Ø La BOM élimine enfin une infiltration blastique ou maligne (leucémie, lymphome, carcinome) et également une myélofibrose.

Dans notre série la BOM a permis de poser le diagnostic chez tous les cas, soit dans 100%, mêmes résultats retrouvés dans toutes les études.

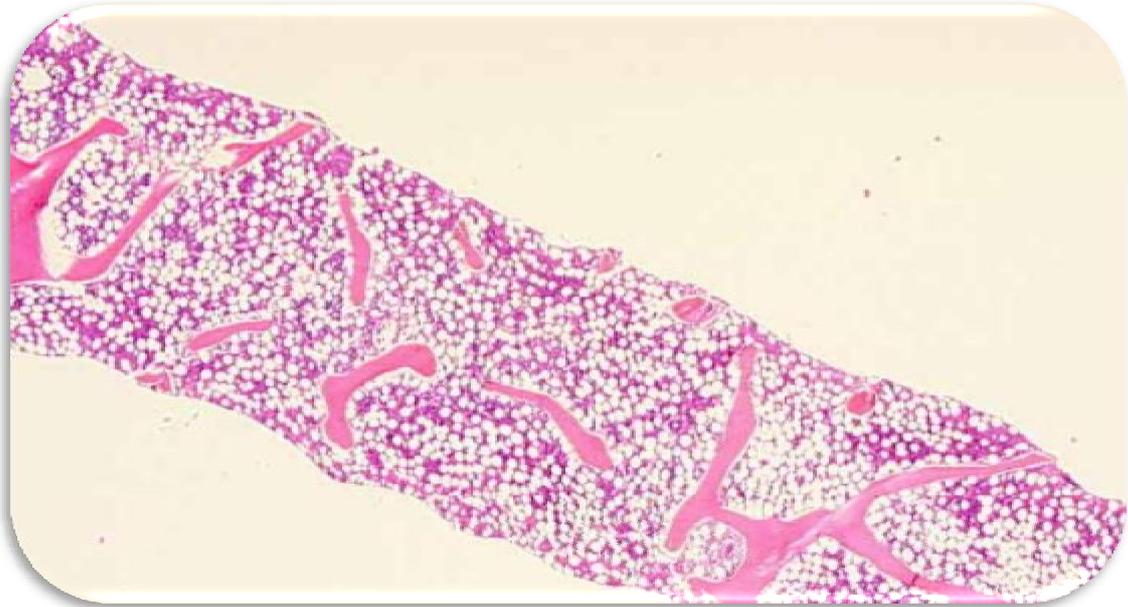


Figure n°8 aspect histologique d'une moelle normale (89)

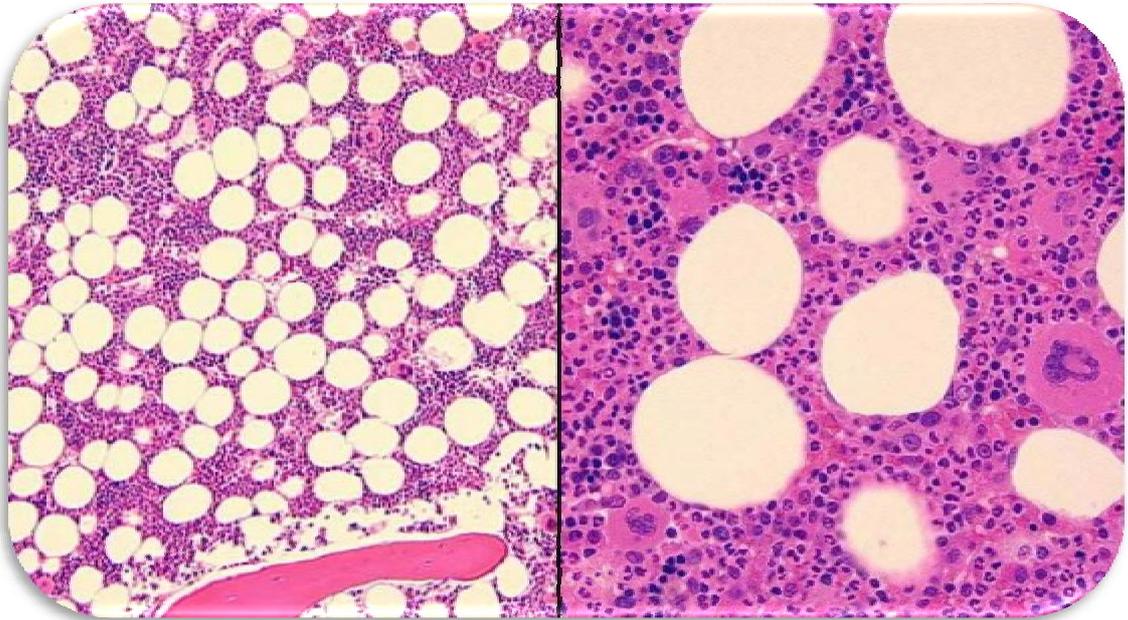


Figure n°9 : aspect histologique d'une moelle normale (89)

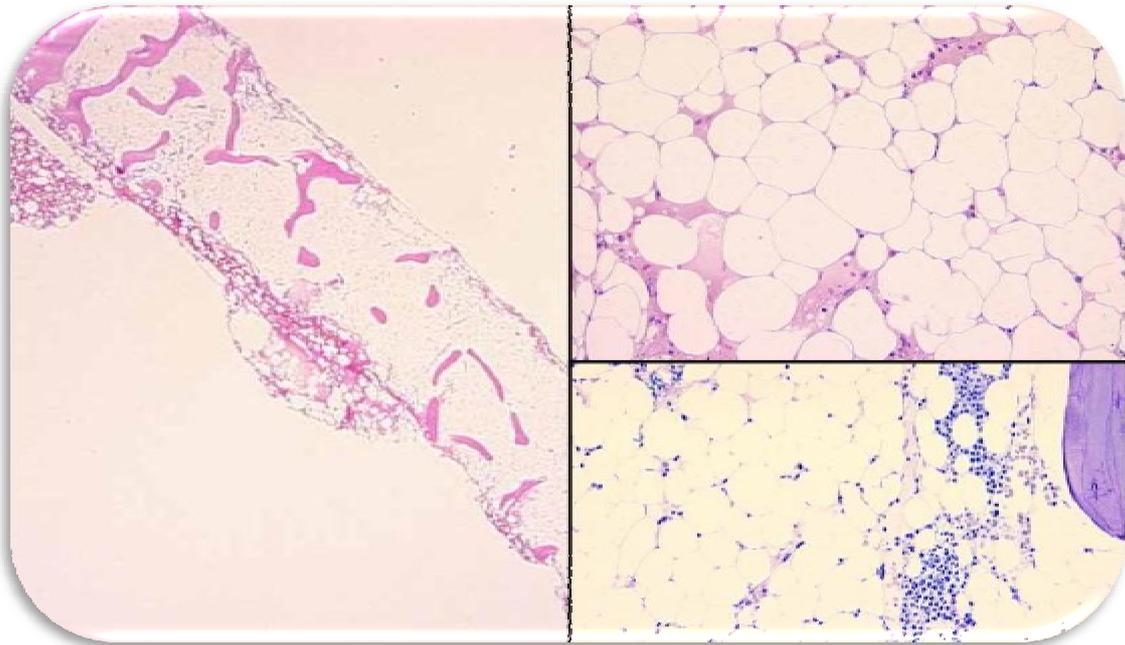


Figure n°10 : Aspect Histologique d'une AM (89)

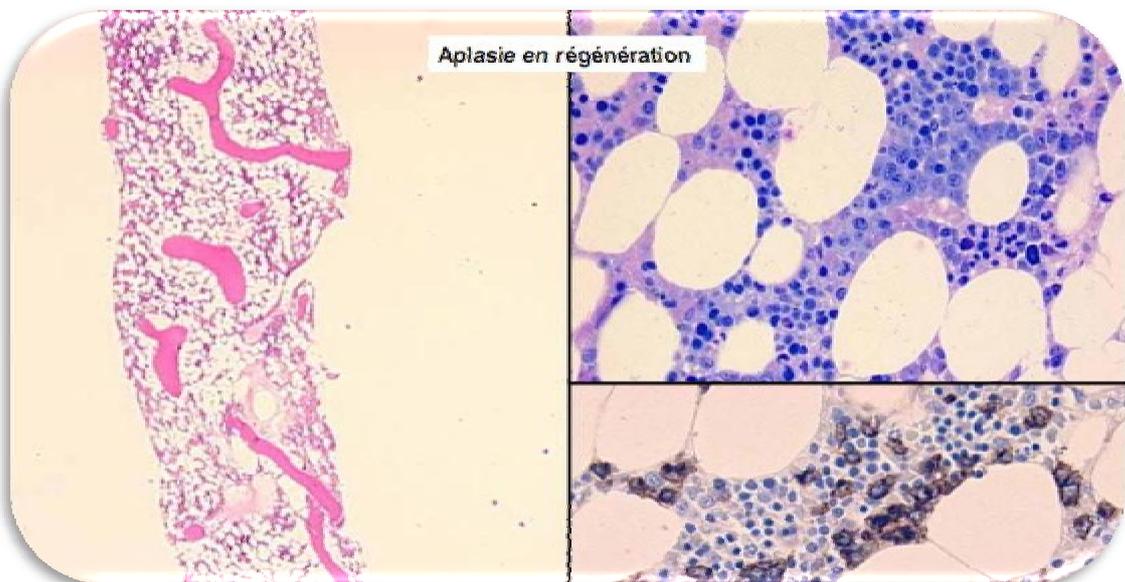


Figure n°11 : AM en régénération (89)

◦Autres examens paracliniques:

► Etudes de la cinétique du Fer 59: permet d'apprécier la profondeur de l'hypoplasie érythrocytaire en mesurant l'incorporation du Fer radioactif dans les globules rouges. Celle-ci reste très abaissée et la fixation osseuse du Fer est faible, la clairance du Fer est diminuée tandis que la fixation hépatique précoce est prédominante. (1, 2,5)

► La durée de vie des hématies marquée au chrome 51:

Est en règle normale, sauf lorsqu'il existe une allo-immunisation consécutive à des transfusions multiples. (1, 2, 3, 4,5)

► La scintigraphie de la moelle osseuse:

Trouve des paramètres normaux de multiplication érythrocytaire et granuleuse confirmant ainsi le trouble quantitatif. Ce dernier est mis en évidence par la scintigraphie médullaire obtenue en marquant le système par le 99 mTc et le tissu hématopoïétique par le fer 52 et l'indium 111. (1, 2, 3, 4,5)

► Marqueur génétique: recherché surtout au cours des AM constitutionnelles ou ces anomalies chromosomiques sont souvent rencontrées. (1, 2, 3, 4,5)

ETIOLOGIES:

On distingue, parmi les aplasies médullaires de l'enfant, les causes acquises, constitutionnelles.

* Les Aplasies médullaires constitutionnelles:

Les AM constitutionnelles représentent 25 à 30% des AM de l'enfant. Elles ont le plus souvent une transmission de type autosomique récessif. La plus fréquente

d'entre elles est l'anémie de Fanconi (AF). Elles doivent être bien différenciées des AM idiopathiques de l'enfant qui relèvent d'autres approches thérapeutiques.

▶ Anémie de Fanconi (AF) :(1, 16, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 42, 47, 48, 49, 50)

C'est la plus fréquente des AM Constitutionnelles. Elle est de transmission autosomique récessive et la plus fréquente des sujets hétérozygotes a été estimée à 1/300 aux Etats-Unis et en Europe. Il n'y'a pas de différence d'incidence selon le sexe et tous les groupes ethniques sont concernés. Au moins huit gènes sont impliqués et les premières corrélations entre gène en cause, type de mutation et origine ethnique commencent à être rapportées.

EXPRESSION CLINIQUE

L'expression clinique de l'AF est hétérogène et reflète l'hétérogénéité génétique de la maladie. Le tableau classique associe une petite taille, une dysmorphie faciale, des anomalies cutanées et des pouces, et une pancytopénie d'apparition secondaire s'aggravant avec l'âge, les malformations associées sont inconstantes et très variable.

Le pronostic est dominé par l'atteinte hématologique, avec évolution vers un tableau de l'insuffisance médullaire sévère et le risque de néoplasie (leucémie et cancer). Dans une autre étude de l'IFAR portant sur 388 sujets, l'âge médian des 135 patients décédés est de 13 ans, et le risque actuariel de décès 20 ans après la détection des premières manifestations hématologiques est de 80%.

L'AF se manifeste cliniquement par plusieurs signes dont les plus fréquents:

■ Atteintes extra hématologiques:

◆ Retard staturo-pondéral: il est pratiquement constant et présent dès la naissance, secondaire à un retard de croissance intra-utérin. Dans plus de

50% des cas, le retard staturo-pondéral est important, inférieur à 5^{ème} percentile. Il s'agit d'un retard de croissance harmonieux. Dans quelques cas, un authentique déficit en hormone de croissance est présent.

◆ Dysmorphie faciale: elle est caractéristique et il est habituel de dire que les enfants atteints d'AF se ressemblent plus entre eux qu'ils ne ressemblent à leurs frères et sœurs indemnes. Les éléments les plus évocateurs sont un aspect triangulaire du visage avec micrognathie, une ensellure nasale marquée, une microphthalmie avec hypertélorisme et des traits fins. Une microcéphalie inférieure au 5^{ème} percentile est présente dans 30 à 40% des cas.

◆ Signes cutanés: l'atteinte cutanée est très fréquente, voire constante pour certains. L'expression clinique est variée et évolutive dans le temps. On note une association des taches pigmentées (café au lait), de taches achromiques et d'une mélanodermie réalisant un aspect "sale de la peau" s'accroissant avec l'âge, siégeant préférentiellement au tronc et au cou.

L'aspect réalisé est le plus souvent très évocateur.

◆ Anomalies de la colonne radiale: elles sont présentes chez environ la moitié des patients. Il s'agit le plus souvent d'anomalies du pouce.

L'AF peut s'associer à une atrésie de l'œsophage dans le cadre du syndrome VACTREL (V: anomalies vertébrales, A: atrésie de l'œsophage, C: cardiopathie, TE: fistule trachéo-œsophagienne avec atrésie de l'œsophage, R: atteinte rénale, L: anomalies des membres).

Plus récemment a été rapporté chez deux patients, une association avec la maladie de Moya-moya.

■ Atteinte hématologique:

Elle est pratiquement constante, elle peut être présente dès la première année de vie, à 40 ans le risque actuariel d'atteinte hématologique atteint 98%.

Les anomalies de l'hémogramme associent une anémie normochrome normocytaire ou macrocytaire, non régénérative, neutropénie et thrombocytopénie.

Le myélogramme montre initialement une moelle pauvre, ou franchement hypoplasique, il n'y a pas d'aspect spécifique sur le plan cytologique.

Le caryotype médullaire peut révéler la présence d'anomalies clonales.

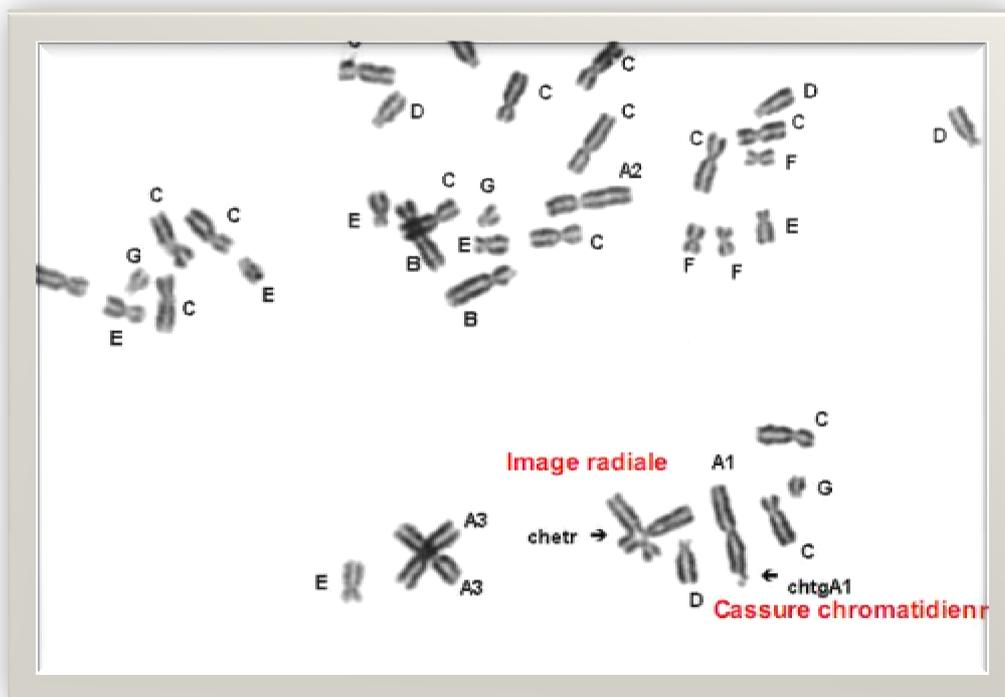


Figure n°12: caryotype dans l'AF (90)

Ce risque augmente avec l'âge : 15% à 10 ans, 37% à 20 ans, 67% à 30 ans. Les anomalies cytogénétiques décrites sont variées touchant le plus souvent les chromosomes 1, 7 et 11. Leur présence, est du mauvais pronostic et fait craindre une évolution leucémique, en particulier quand il s'agit d'une monosomie 7.

Une étude récente confirme l'intérêt d'un suivi de la moelle de ces patients. Les anomalies cytogénétiques médullaires concernant 48% des patients, elles sont variables dans le temps avec possibilité de disparition d'un clone. L'estimation de la survie à 5 ans des patients avec clone cytogénétique est de 40% versus 94% en l'absence de clone. La même étude s'est intéressée à la cytologie médullaire: 32% des patients ont un aspect de myélodysplasie. L'estimation de la survie à 5 ans de ces patients est de 9% versus 92% en l'absence de myélodysplasie. Globalement, ces données justifient la pratique d'un caryotype médullaire annuel avec études cytologique et cytogénétique. La recherche de la monosomie 7 doit être faite par fluorescent in situ hybridation (FISH).

Le risque d'évolution vers une myélodysplasie ou vers une leucémie aigue myéloblastique (LAM), qui peut survenir d'emblée ou après une phase de myélodysplasie, augmente également avec l'âge: 7% à 10 ans, 27% à 20 ans, 43% à 30 ans.

Ce risque de leucémisation justifie la réalisation précoce d'une greffe de moelle quand elle est possible. Ces myélodysplasie/LAM, sont en effet de traitement extrêmement difficile compte tenu de la présence de facteurs de mauvais pronostic sur le plan hématologique, et de la grande sensibilité de ces patients à la chimiothérapie qui les expose à une toxicité sévère.

En dehors des hémopathies malignes, les patients atteints d'AF ont également une prédisposition aux cancers. Ceux-ci surviennent plus tardivement que les leucémies aigues, typiquement au-delà de 20 ans et concerneraient 20% des patients. Il s'agit essentiellement de cancers épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures. Ces néoplasies surviennent le plus souvent sur des leucoplasies qui constituent un état précancéreux.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic est souvent facile cliniquement au stade des atteintes hématologiques. Leur association à une triade comprenant la petite taille, la dysmorphie faciale et les anomalies cutanées est en effet très évocatrice. Une élévation, chez ces enfants, de l'alphafoetoprotéine a été identifiée comme un marqueur biologique potentiellement utile au sein des différents types d'AM.

Le test formel, sur le plan diagnostic, reste l'augmentation du nombre de cassures chromosomiques induites par les agents alkylants. Les cellules AF présentent une hypersensibilité aux alkylants tels que le diépoxybutane (DEB), la chlométhine ou la mitomycine C (MMC). Le test doit être réalisé dans un laboratoire de référence. Le caryotype est fait sur lymphocytes périphériques.

L'étude du cycle cellulaire, également faite sur le sang, par cytométrie de flux, a aussi une bonne valeur diagnostique.

Le diagnostic prénatal est possible par mise en évidence, sur le caryotype de sang fœtal, de liquide amniotique ou de villosité choriales, de l'augmentation du nombre de cassures chromosomiques induites par les alkylants. L'identification de certains des gènes en cause permet maintenant d'envisager un diagnostic prénatal dès la 14^{ème} semaine de gestation par étude moléculaire.

Tableau n°5 : Manifestations éxtrahématologique de l'anémie de Fanconi

Retard staturo-pondéral	Pratiquement constant
Peau	Hyperpigmentation, taches café au lait, zones localisées d'hypo pigmentation
Tête et cou	Dysmorphie faciale, microcéphalie, hydrocéphalie, cou court
Membres supérieurs	<ul style="list-style-type: none"> ▸Pouces: absents, hypoplasiques, surnuméraires, bifides, rudimentaire, court, bas ou mal implantés ▸Radius: absent ou hypoplasique, pouls radiaux absents ou faibles ▸Cubitus: dysplasique.
Rachis et cotes	Spina bifida, scoliose, cotes anormales, sinus sacro-coccygien, aplasie de coccyx, vertèbres anormales ou surnuméraires
Appareil génital	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Garçons: hypogonadisme, cryptorchidie, hypospadias, testicules absents ou atrophiques, azoospermie, phimosis, anomalies de l'urètre, micro pénis, retard pubertaire. ▸ Fille: hypogonadisme, utérus bicorne, aplasie de l'utérus ou du vagin, atrésie du col, de l'utérus ou du vagin, ovaires hypoplasiques, cycles irréguliers.
Reins	Rein(s) ectopique(s) ou pelviens, en fer à cheval, hypoplasiques ou dysplasiques, hydronéphrose, duplication des voies excrétrices, duplication rénale, malposition rénale (rotation), reflux, reins hyperplasiques, reins non fonctionnels, artère rénale anormale.
Yeux	Microphtalmie. Hypertélorisme, strabisme, épicanthus, ptosis, yeux obliques, cataracte, astigmatisme, cécité, epiphora, nystagmus, pro ptosis, iris de petite taille
Oreilles	Surdité (de transmission le plus souvent), oreilles de forme anormale, hypoplasique ou malformées, basses implantées, de grande taille, anomalies de l'oreille moyenne, absence de tympan, atrésie de conduit auditif externe.
Tube digestif	Palais ogival, atrésie de l'œsophage, du duodénum, du jéjunum, imperforation anale, fistule oeso-trachéale, diverticule de Meckel, hernie ombilicale, hypoplasie de la luette, anomalies des voies biliaires, mégacôlon, diastasis des grands droits, syndrome de Budd-Chiari, pancréas annulaire, structures du colon.
Cœur et poumon	Persistence du canal artériel, CIV, sténose de l'artère pulmonaire, sténose aortique, coarctation de l'aorte, lobe pulmonaire absent, malformations vasculaires, athérome aortique, CIA, tétralogie de Fallot, hypoplasie de l'aorte, retour veineux pulmonaire anormal, cardiomyopathie, prolapsus de la valve mitrale, situs inversus.
Système nerveux	Retard intellectuel, hyporéflexie, paralysie faciale, malformations artérielles, sténose de l'artère carotide interne, glande pituitaire absente ou hypoplasique(ou section de la tige pituitaire).

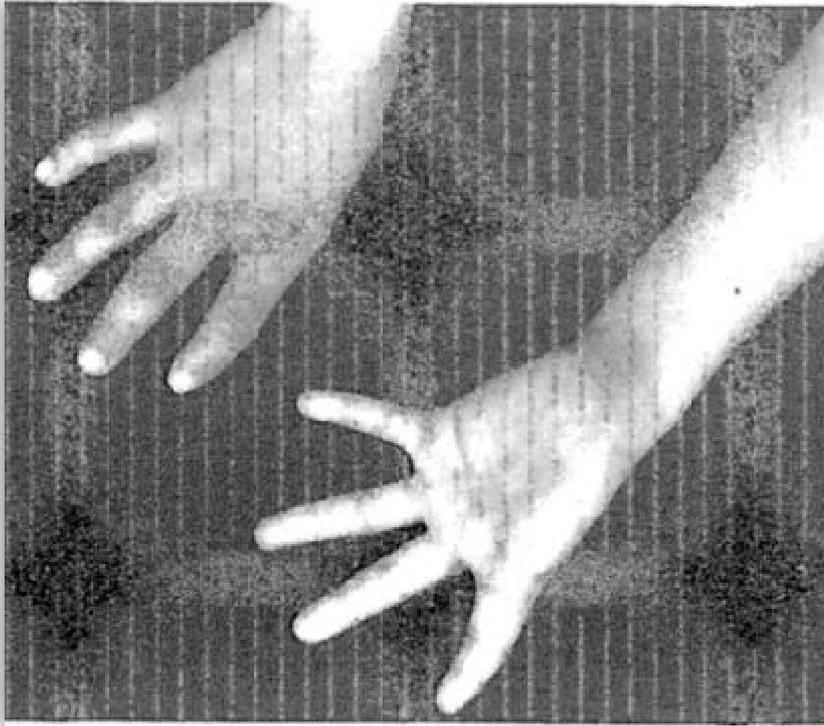


Figure n°14: agénésie bilatérale du pouce (27)

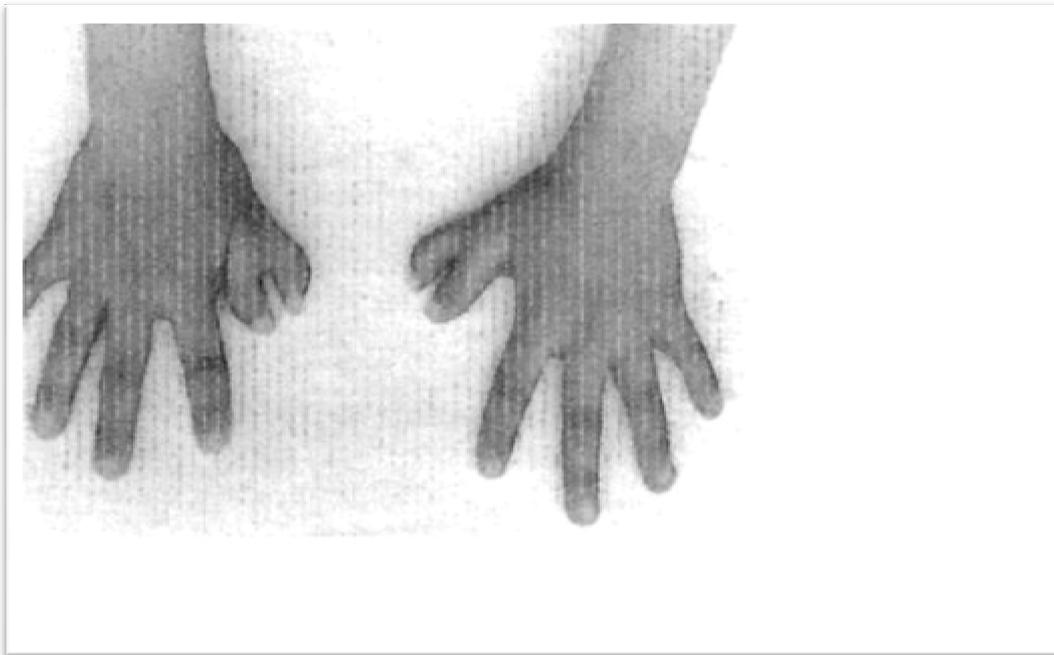


Figure n°15 : bifidité bilatérale du pouce(27)

► DYSKERATOSE CONGENITALE: (1, 5, 16, 25, 26, 28, 29, 30, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 52)

La dyskératose congénitale, ou syndrome de Znisser-Cole-Engman, a été décrite par ces trois auteurs en 1906, 1930, et 1926, respectivement.

La triade diagnostique classique associe une pigmentation réticulée de la peau, des leucoplasies muqueuses et une dystrophie unguéale. Il s'agit en fait d'une affection multi systémique associée au développement d'une insuffisance médullaire, d'un déficit immunitaire et d'un risque augmenté de néoplasie. L'évolution vers l'insuffisance médullaire concernerait près de 90% des patients, en sachant qu'il existe vraisemblablement un biais dans les études de registre, où ne sont le plus souvent inclus que les patients ayant une forme sévère.

Il s'agit d'une affection rare, à titre indicatif, le registre international contient sept familles françaises. Tous les groupes ethniques semblent être représentés. Quatre-vingt-douze pour cent des patients sont de sexe masculin.

Trois modes de transmission sont rapportés. Dans la majorité des familles étudiées, la transmission est liée à l'X, l'analyse d'autres familles permet en revanche de conclure à un mode de transmission autosomique récessif ou autosomique dominant

EXPRESSION CLINIQUE

L'âge médian au diagnostic est de 15 ans, alors même que les anomalies cutanées et unguéales apparaissent le plus souvent entre 5 et 10 ans. Les leucoplasies et l'épiphora apparaissent secondairement, puis

survient l'atteinte hématologique. La médiane de survie est classiquement de l'ordre de 30%

■ Atteintes extra hématologiques:

Elles sont polymorphes et ont été précisées grâce à la mise en place d'un registre international.

◆ Atteinte cutanée: l'âge médian de l'apparition de la pigmentation cutanée est de 8 ans (extrême: 1 à 15 ans). L'aspect est celui d'une pigmentation réticulée atteignant la face, le cou, le thorax et les bras. La pigmentation tend à s'accroître avec l'âge en intensité et en surface. L'ensemble du corps peut être touché. Il n'y a pas de tâches "café au lait".

◆ Atteinte phanérienne: l'atteinte unguéale concerne les ongles des doigts et des orteils. Les ongles sont plats, atrophiques et présentant des stries longitudinales. L'aspect réalisé peut on imposer pour une infection fongique chronique. Les cheveux sont rares, parfois séborrhéiques, et deviennent gris de façon prématurée.

◆ Atteinte muqueuse: les leucoplasies intéressent le plus souvent la muqueuse de la cavité buccale (langue, joue), mais peuvent aussi concerner les muqueuses conjonctivales, anales, urétrales ou génitales. Il s'agit de lésions pré malignes.

◆ Atteintes ophtalmologique: l'épiphora, lié à l'obstruction des canaux lacrymo-nasaux, est fréquent. D'autres atteintes sont rapportées: conjonctivites, blépharite, ectropion, perte des cils, strabisme, glaucome, cataracte et rétinopathies de coats.

◆ Atteintes pulmonaires: elle est présente chez 20% des patients du registre international. Elle associe un syndrome restrictif et une atteinte de la diffusion gazeuse. Elle est évolutive, ce qui justifie des évaluations régulières.

Des tableaux sévères de fibrose pulmonaire ou d'hypoxie réfractaire ont été rapportés. Cette atteinte spécifique pourrait expliquer l'évolution pulmonaire sévère observée chez des patients allogreffés.

■ Atteintes hématologiques:

Le tableau hématologique est celui d'une insuffisance médullaire et associe anémie normochrome normocytaire ou macrocytaire, leuconéutropénie et thrombopénie. Les cultures de moelle sont en faveur d'une réduction du nombre de cellules souches hématopoïétiques et non d'un défaut du microenvironnement médullaire.

Le risque d'hémapathie maligne est dominé par la survenue d'une myélodysplasie ou d'une LAM. Des cas de maladie d'Hodgkin ont également été rapportés.

DIAGNOSTIC

Il repose essentiellement sur la clinique et l'analyse des antécédents familiaux. Il n'y a pas de test biologique spécifique et en particulier, il n'y a pas en présence des alkylants, une augmentation du nombre de cassure chromosomique au caryotype, ce qui permet nettement de différencier la dyskératose congénitale de l'AF. Le caryotype (sur lymphocytes du sang périphérique), peut en revanche révéler, et d'autant plus que le patient est âgé, la présence d'anomalies traduisant l'existence d'une instabilité chromosomique. Il s'agit de chromosomes dicentriques ou tricentriques et de translocation non équilibrées.

► AUTRES AM CONSTITUTIONNELLES:

En dehors de l'AF et de la dyskératose congénitale, le caractère constitutionnel d'une AM est évident chez un certain nombre d'enfant. Ce groupe apparaît néanmoins très hétérogène. Certaines de ces aplasies surviennent au cours de syndrome bien isolés sur le plan clinique et comportant un risque notable d'évolution vers une AM.

Tableau n°6: Autres AM constitutionnelles

Syndrome	Type de transmission	Phénotype clinique	Atteinte hématologique
Dobowitz	Autosomique récessif	<ul style="list-style-type: none"> ▸Retard staturo-pondéral ▸Microcéphalie avec retard mental ▸Eczéma ▸Dysmorphie faciale avec hypertélorisme et blépharophimosis 	<ul style="list-style-type: none"> ▸AM chez 10% des patients ▸Risque d'évolution leucémique
sekel	Autosomique récessif	<ul style="list-style-type: none"> ▸"nanisme à tête d'oiseau" ▸Retard staturo-pondéral ▸Microcéphalie ▸Dysmorphie faciale 	<ul style="list-style-type: none"> ▸AM chez 25% des patients ▸ Risque d'évolution leucémique.
WT	Autosomique dominant	Proche du tableau d'AF	"Risque élevé " Risque d'évolution leucémique
IVIC	Autosomique dominant	Proche du tableau d'AF: Hypoplasie radiale, absence du pouce, imperforation anale, surdité, strabisme.	Thrombopénie isolée

* les Aplasies Médullaires acquises: (1,2,3,4,5, 53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63, 64, 65, 66, 67)

► Les causes toxiques:

Les toxiques (médicamenteux ou chimiques), sont très probablement responsables de grand nombre d'AM de l'enfant.

Toutefois la fréquence exacte est difficile à apprécier. En effet il est impossible de préciser qu'une drogue n'est pas myélotoxique.

Le diagnostic repose essentiellement sur une enquête qui doit être menée de façon policière.

Parmi les toxiques médicamenteux, éliminons d'emblée les immunosuppresseurs et antinéoplasiques qui entraînent inévitablement une atteinte médullaires dont la gravité est en fonction de la dose reçue. De ces médicaments il faut rapprocher les radiations ionisantes (irradiations accidentelles ou thérapeutiques). Le diagnostic en est habituellement aisé. Soit parce que l'enfant présente lui-même une maladie nécessitant de telles thérapeutiques.

De nombreux médicaments d'utilisation courante et sans action myélotoxique aux doses habituelles n'entraînent d'AM que chez un petit nombre de sujets.

Parmi ceux-ci (voir tableau). Seul le Chloramphénicol, les hydantoïnes et d'autres anti-convulsivants. Un grand nombre d'autres produits a pu être mis en cause, la tétracycline, la chloroquine, la streptomycine...

Parmi les toxiques chimiques non médicamenteux, il faut retenir la Benzène et ses dérivés à usage domestique, le Toluène et ses dérivés (certains solvants et colle à maquette), et les insecticides.

L'AM au Chloramphénicol peut se présenter cliniquement sous deux formes:

▸ L'aplasie globale retardée sans relation avec la dose du médicament, sa symptomatologie et son évolution sont identiques à celle d'aplasie idiopathique.

▸ L'hypoplasie réversible à la dose du médicament.

L'évolution ultérieure des aplasies médullaires post-toxique peut se faire sur trois modes:

- La régression complète et définitive.
- L'amélioration lente plus ou moins favorisée par les androgènes
- L'évolution fatale qu'il reste une éventualité fréquente.

Liste des drogues myélotoxiques

Drogues sûrement myélotoxiques

- chloramphénicol
- Dérivés pyrazolés
- Hydantoïnes et dérivés
- Sulfamides
- Antithyroïdien de synthèse
- Sels d'or
- Dérivés arsenicaux
- Perchlorates de potassium
- Quinacrine
- Colchicine

Drogues potentiellement myélotoxiques

- Allopurinol
- Ampicilline
- Certains antihistaminiques
- Certains anti-inflammatoires (butazone)
Indométacine, diclofénac)
- Thiamphénicol
- phénothiazines
- Valproate de sodium
- Sels de bismuth
- Streptomycine
- Thio cyanate
- Meticilline
- Quinidine
- Interferon
- Métiamide

Hydrocarbures aromatiques:

- Benzène
- Solvants volatiles industriels
- Teinture capillaire
- Toluène
- Colle

Insecticides:

- Gamma benzène
- Chlordane
- Chlorphénotaux
- Désherbants

Agents physiques:

- Radiations ionisantes: Rayon X, isotopes

► Les causes infectieuses:

● AM post hépatitique:

De nombreux cas d'AM dans les semaines qui suivent une hépatite clinique ont été rapportés depuis 20 ans. Elles ont un début particulièrement rapide. On ne retrouve généralement pas d'anticorps sérique contre les virus d'hépatite connus, ni de génome viral dans la moelle osseuse.

Les aplasies post-hépatitiques sont aujourd'hui définies comme des aplasies sévères, leur évolution est fatale dans la majorité des cas. Il n'existe pas de traitement étiologique et la gravité de l'évolution spontanée justifie des tentatives de greffe de la moelle. Le diagnostic repose sur la notion d'hépatite virale précédant l'aplasie. Cependant les formes asymptomatiques de l'hépatite virale passeront inaperçue et feront poser à tort le diagnostic d'AM idiopathiques.

● AM et l'infection par le virus d'immunodéficience humaine:

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) s'accompagne constamment, lorsque l'immunosuppression est profonde et que les lymphocytes circulants sont effondrés, d'une insuffisance médullaire quantitative et qualitative dont le tableau diffère un peu de l'aplasie typique et dont la pathogénie n'est probablement pas univoque: toxicité des antirétroviraux et des anti-infectieux associée, rôle des infections (toxoplasmose ou mycobactéries médullaire, rôle du déficit immunitaire lui-même).

Les trithérapies permettent désormais une régression objective de l'infection par le VIH; or; on observe parallèlement une récupération constante de l'insuffisance médullaire, ce qui souligne encore une fois la coopération T au cours de l'hématopoïèse.

- AM et Parvovirus B19 et HHV6:

Le parvovirus B19 est responsable de l'exanthème subit du nourrisson. Il est susceptible d'entraîner une érythroblastopénie aiguë au cours des hémolyses constitutionnelles et des carences en folates. Chez le sujet immunodéficient, il est responsable d'érythroblastopénie chronique acquise. Le tropisme érythrocytaire de ce virus est lié à son récepteur cellulaire qui n'est autre que l'antigène de groupe sanguin P. L'infection chronique serait aussi responsable d'AM chez l'adulte et de myélodysplasie chez l'enfant. La présence d'IgM spécifiques et celle d'érythroblastes géants dans la moelle sont des marqueurs très sensibles mais moins spécifiques que la mise en évidence de l'ADN viral dans la moelle. Dans le syndrome d'hépatite fulminante avec AM, l'agent pathogène semble être le parvovirus B19. Le virus HHV6 est responsable de pneumopathies et d'AM dans des contextes d'immunodépression (greffes de moelle).

- AM et le virus d'Ebstein-Barr:

Le virus d'Ebstein-Barr, responsable de la mononucléose infectieuse, est susceptible d'entraîner, à la phase aiguë de la primo-infection, une thrombopénie, et même une pancytopénie. Des cas individuels d'aplasie associée à ce virus ont été rapportés, toutefois, dans l'enquête prospective de l'IAAAS, un antécédent de mononucléose infectieuse dans l'année qui précède est associé à une élévation non significative du risque relatif d'AM.

- AM d'origine tuberculeuse:

En est une septicémie gravissime tuberculeuse.

Très rares sont les cas de tuberculose aiguës des organes hématopoïétiques confirmée par la BOM avec coloration de Ziehl Nelson voir myéloculture.

Le diagnostic est évoqué cliniquement devant l'existence de certains signes: un syndrome infectieux d'allure septicémique avec fièvre élevée, amaigrissement et altération de l'état général. D'autres signes inconstants: éruptions érythémato-nodulaire, plus étendu et plus purpuriques que l'érythème noueux, éruption maculo-papuleuse, hypertrophie plus au moins importante du foie et de la rate.

Le diagnostic est affirmé par les examens paracliniques. Les réactions tuberculiques sont le plus souvent négatives, la présence d'un foyer tuberculeux ancien ou récent, pulmonaire ou pleural, osseux ou ganglionnaire est de fréquence discutée (la moitié des cas pour certains, rarement pour d'autres).

La certitude ne peut être fournie que par la découverte de BK par:

- Myéloculture
- Foie (ponction biopsie du foie en l'absence d'anomalie de l'hémostase).
- BOM
- AM d'origine typhique:

Rare, se manifeste cliniquement par un tableau d'insuffisance médullaire qui peut être complet associant un syndrome fébrile, un syndrome anémique, et un syndrome hémorragique, l'hémogramme objective une pancytopenie, le myélogramme et la BOM confirment le diagnostic. Cette aplasie serait due soit à l'action directe de l'entérotoxine libérée à la suite de la lyse bactérienne, soit à la colonisation de la moelle osseuse par des bacilles. Elle s'accompagne souvent d'une histiocytose avec hémaphagocytose au myélogramme. Le traitement préconisé reste l'antibiothérapie associée parfois à la corticothérapie.

► LES AM PRELEUCEMIQUES:

Elles précèdent de quelques semaines ou mois la survenue d'une leucémie aigue, leur symptomatologie clinique et hématologique ne diffère en rien des autres

aplasies mais leur régression spontanée ou rapide sous corticoïdes est hautement suspectée et justifie une surveillance rigoureuse.

* les aplasies médullaires idiopathiques: (1, 2, 3, 5, 68, 69,70)

Sont les plus fréquentes (50 à 60%), le diagnostic est retenu après avoir éliminé toutes les causes connues d'AM. Elles sont vraisemblablement de nature auto-immune.

Ces aplasies chroniques peuvent évoluer secondairement vers une myélodysplasie et une leucémie aigue myéloïdes.

Dans notre série l'AM est constitutionnelle dans 50% des cas (AF);

acquise dans 12,5% des cas (post-hépatitique); et idiopathique dans 37,5%, ce qui est discordant aux résultats de Youpogon (9), dont l'AM idiopathique présentait 70,6% des cas, suivi de l'AM acquise dans 23,5% (post-hépatitique: 8,8%, tuberculose:5,9%, VIH: 5,9%, et toxique dans 2,9% des cas), résultats concordants avec ceux d'Elira (14), de koffi (11) et de Yao (12). Par ailleurs l'origine toxique prédominait dans l'étude Riyat (13).

TRAITEMENT: (1,2,3,4,5,17,25,26,27,71,72,73,74,75,76,77,78,

79,80,81,82,83,86)

* Traitement symptomatique:

Quelle que soit la modalité thérapeutique choisie, une place fondamentale revient au traitement symptomatique de réanimation hématologique.

► Traitement transfusionnels:

Les hémorragies liées à la thrombopénie, souvent profonde, constituent une cause importante de décès. L'anémie est constante. La correction de la thrombopénie et de l'anémie fait partie des mesures symptomatiques indispensables

dans la prise en charge des patients, qui doivent avoir un phénotypage érythrocytaire complet dès le diagnostic. Cependant, si la nécessité des transfusions est évidente en cas d'anémie mal tolérée ou de syndrome hémorragique, la politique transfusionnelle est parfois difficile à établir. En effet, il faut à tout prix éviter une allo-immunisation transfusionnelle qui peut obérer les résultats ultérieurs d'une greffe de la moelle osseuse (GMO), ou conduire à des situations inextricables chez certains patients traités par immunosuppression (allo-immunisation multiples). En dehors d'un contexte d'urgence, toute indication de transfusion chez un patient ayant une AM doit être mûrement réfléchie (les règles de transfusion en cas d'hémoglobine inférieure à 8 g/dl et de plaquettes inférieures à $20 \cdot 10^9/mm^3$ sont moins strictement applicables qu'à l'habitude). Selon certains auteurs, en l'absence d'hémorragie extériorisée, le seuil des transfusions de plaquettes pourrait être abaissé à $10 \cdot 10^9/mm^3$, et celui des transfusions globulaires à 7 g/dl. Quoiqu'il en soit des indications, les transfusions doivent toujours être réalisées avec des produits sanguins phénotypés, irradiés, et déleucocytés.

◆ Transfusions globulaires:

Elles doivent être limitées au maintien d'un taux d'hémoglobine entre 7 et 8 g/dl, selon la tolérance fonctionnelle.

On utilise des culots globulaires du même phénotype érythrocytaire.

L'utilisation de sang déleucocyté déplasmatisé et irradié est indiqué chez des malades présentant des réactions fébriles aux transfusions ordinaires. Elle doit être en fait systématique pour éviter l'apparition d'anticorps anti leuco-plaquettaires.

◆ Transfusions plaquettaires:

Seules les transfusions de plaquettes sont capables de prévenir et traiter efficacement le syndrome hémorragique, la dose à injecter (habituellement est d'une unité/5 kg de poids), varie en fonction du volume sanguin du receveur, du chiffre de plaquettes à atteindre (pour être efficace, une transfusion plaquettaire doit être suffisamment abondante pour amener les chiffres au dessus de $50\ 000/mm^3$). Il faut donc savoir retarder le plus longtemps possible ces transfusions en les réservant uniquement pour le malade dont les hémorragies ne cèdent pas aux moyens usuels (compression local), ou lorsqu'elles constituent une menace vitale par leur abondance ou par leur siège. L'exemple en est l'hémorragie cérébro-méningée.

A noter que les membres de la famille ne doivent jamais être utilisés comme donneurs lorsqu'il existe une perspective de transplantation médullaire pour ne pas provoquer une immunisation dans un système mineur d'histocompatibilité.

▸ Traitement transfusionnel de l'anémie:

- Transfusion si taux d'Hb < 8g/dl ou plus en fonction de la tolérance clinique et du terrain.
 - Transfusion de concentré de globules rouges phénotypés compatibles dans les systèmes Rh et Kell déleucocytés.
 - Systématiquement irradiés en cas de traitement immunosuppresseur (risque de GVH transfusionnelle gravissime)
- Prévention de la surcharge en Fer par chélateurs de fer à discuter si ferritinémie > 1000 $\mu G/l$ ou si le patient a reçu plus de 20 transfusions érythrocytaires (programme transfusionnel long).
- Prévention et traitement des hémorragies.

Transfusion de concentrés de plaquettes en cas d'existence de signes hémorragiques et/ou plaquettes $< 20.10^9$

- Prévention et traitement des complications infectieuses

Toute fièvre chez un patient atteint d'AM grave avec neutropénie et des $PNN < 0,5.10^9/l$ impose une hospitalisation en urgence.

- Traitement curatif ou préventif des infections fongiques.

► Traitements anti-infectieux:

Les infections bactériennes peuvent être rapidement fatales chez ces patients très neutropéniques. Il s'agit donc d'une urgence thérapeutique et les patients doivent rapidement recevoir une antibiothérapie à large spectre.

De manière plus spécifique, les patients atteints d'AM sont particulièrement à risque d'infections fongiques (car la durée de la neutropénie, post-immunosuppression ou post greffe de CSH, peut être particulièrement longue). Ces infections fongiques à Candida ou Aspergillus constituent à l'heure actuelle l'une des causes principales de décès de ces patients.

* Traitement curatif:

Deux options thérapeutiques principales s'offrent:

► Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de moelle osseuse "GMO", de cellules souches périphériques, ou du sang de cordon) qui conduit au remplacement de l'hématopoïèse du malade par celle du donneur;

► Traitement immunosuppresseur.

► La greffe allo génique de CSH

■ La greffe de la moelle à partir d'un donneur HLA-géno-identique de la fratrie.

La moelle doit être la source de cellules transplantable. En effet la survie est significativement inférieure si l'on utilise des cellules souches issues du sang.

La GMO constitue la seule thérapeutique réellement curative des AM acquises.

Une probabilité de survie est de l'ordre de 80-90% peut être obtenue en 2008.

Le risque de maladie du greffon contre l'hôte et de pneumopathie interstitielle a diminué, alors que le risque de non prise ou de rejet du greffon est resté relativement constant. L'augmentation significative de la survie est liée à une diminution significative de la mortalité pendant les 3 premiers mois qui suivent la greffe. Cette diminution est imputable aux mesures de réanimation hématologique (antibiotiques, antiviraux, politique transfusionnelle..) et surtout à l'introduction de la ciclosporine dans la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte.

En revanche, la mortalité tardive (après 2 ans), a peu évolué et demeure de 8 à 10%: elle est avant tout liée à l'immunodépression liée à la maladie chronique du greffon contre l'hôte.

Les critères prégreffe favorables sont: l'intervalle court entre le diagnostic et la greffe, un nombre réduit de transfusion, et l'absence d'infection.

Deux points particuliers méritent l'attention:

Le rejet ou la non prise du greffon. Ce problème relativement rare dans les GMO pour leucémies demeure un problème significatif après GMO pour les AM. son incidence (10-20%) a peu varié au cours du temps. Il demeure grevé d'une forte mortalité, les secondes greffes dans cette situation ne permettent une survie à long terme que chez environ 1/3 des patients. L'incidence des rejets/non prise diminue significativement si: 1) le greffon est riche (nombre de cellules mononuclées et non

manipulé, 2) si le patient n'est pas allo-immunisé contre des antigènes majeures ou mineurs d'histocompatibilité (d'où l'importance fondamentale d'une politique transfusionnelles adaptée à ces patients). Si le conditionnement prégreffe est suffisamment immunosupresseur.

L'irradiation est en 2008 abandonnée de par son potentiel carcinogène.

Le conditionnement de référence dans les AM est l'association de sérum anti lymphocytaire SAL (15 mg/kg/jr) et de Cyclophosphamide (200mg/kg), décrite par le groupe de Seattle en 2008. Il réduit la probabilité de rejet/non prise à moins de 5%. Une guérison chez plus de 95% des patients a été obtenue avec ce conditionnement, chez des patients non préalablement traités par immunosuppresseurs.

■ la greffe de moelle à partir d'un donneur non HLA-identique de la fratrie ou à partir d'un donneur non apparenté.

Dans la mesure où 75% des patients n'ont pas de donneur HLA génotypiquement identique, certaines équipes recourent à des donneurs "alternatifs": non-HLA-A identiques de la fratrie, ou donneur non apparenté. Les résultats de ce type greffe sont moins bons (probabilité de survie à long terme n'excédant pas 40%) que ceux des GMO pratiquées à partir d'un donneur HLA génotypiquement identique de la fratrie. Ces résultats décevants, liés avant tout à une forte incidence de maladie du greffon contre l'hôte et à un fort taux de rejet, doivent cependant être examinés en fonction des paramètres suivants:

- Ces greffes ont été, logiquement, pratiquées pour la plupart d'entre elles, chez des patients ayant résisté ou rechuté après traitement immunosuppresseur;

- Les critères actuels de sélection des donneurs par la biologie moléculaire permettent de choisir des donneurs dont la compatibilité avec le receveur dans le système HLA est bien supérieure à celle des premières greffes.

► Greffe de sang de cordon: (74,75, 76, 77,78)

La greffe de la moelle osseuse allogénique est limitée par la disponibilité d'un greffon et le risque de réaction du greffon contre l'hôte (GVH). Le sang de cordon a été envisagé comme une source potentielle de cellules hématopoïétiques en raison de sa richesse en progéniteurs et du caractère immatures des cellules immunocompétentes, ce qui devrait diminuer l'incidence et la sévérité de la GVH.

La greffe de sang du cordon familial est une bonne alternative à la greffe de moelle chez l'enfant, même en cas de disparité HLA.

Les cellules de sang du cordon sont plus riches en populations immatures, multipotentes, que les cellules médullaires. En culture, les colonies obtenues à partir de sang de cordon peuvent repiquer et redonnent de nouvelles colonies. Les colonies secondaires obtenues à partir de sang de cordon sont plus nombreuses et plus immatures que celles obtenues des cellules médullaires.

La capacité de prolifération et d'expansion des progéniteurs hématopoïétiques de sang de cordon, supérieure à celle de la moelle osseuse, fait de sang de cordon un matériel de choix tant pour la transplantation.

La reconstitution hématopoïétique après greffe de sang de cordon est un peu plus lente que celle observée après allogreffe de moelle osseuse.

Dans les greffes familiales de sang de cordon, aucune réaction du greffon contre l'hôte n'est observée en cas d'identité HLA entre donneurs et receveur, et une GVH limitée en cas de disparité sur un à 3 antigènes. Dans les greffes à partir de donneur non apparenté, il semble que la fréquence et l'intensité des GVH observées soient plus faibles que dans les greffes de moelle avec le même degré d'incompatibilité HLA.

► Les traitements médicamenteux:

● Le sérum anti lymphocytaire(SAL):

Le SAL a été la première thérapeutique immunosuppressive utilisée dans l'AM. Des études randomisées ont montré la supériorité du SAL par rapport au traitement symptomatique (transfusionnel et antibiotique). La dose de SAL typiquement utilisée était de 15 kg/kg/jour pendant 5 jours. Il s'agit de sérum de cheval ou de lapin immunisé par des lymphocytes humains du sang circulant (globulines anti lymphocytaires) ou par des thymocytes (globulines anti lymphocytaires). Il est administré en cure de 05 jours en IV.

La médiane d'obtention d'une réponse hématologique (mesurée sur l'augmentation des polynucléaires neutrophiles) est toujours longue avec le SAL, de l'ordre de 3mois. La réponse thérapeutique n'est généralement pas évaluable avant ce délai. La variabilité des taux de réponse rapportés après traitement par SAL s'explique par:

- La variabilité considérable, d'un patient à l'autre, de l'importance de la réponse et du délai d'obtention de cette dernière;

- La non-standardisation de la définition de la réponse au traitement.

50 à 60% des patients ont une réponse hématologique au SAL.

Cette réponse est largement fonction de la sévérité de l'AM: la survie à 6 ans après traitement par SAL est de l'ordre de 80% pour les formes non sévères (<200 polynucléaires neutrophiles).En général les résultats sont favorables chez les enfants.

Les effets secondaire du SAL sont l'aggravation initiale de la leucopénie (risque infectieux certain justifiant le traitement en service spécialisé d'hématologie) et la thrombopénie, et la maladie sérique. Cette dernière a pratiquement disparu depuis

l'administration de fortes doses de corticoïdes (>1 à 20mg/kg) avec le SAL. L'administration de fortes doses de corticoïdes (> 2 mg/kg) n'augmente pas le taux de réponse, mais augmente de manière significative de morbidité et la mortalité liée à la corticothérapie.

- La ciclosporine:

La ciclosporine est une molécule qui bloque spécifiquement l'activation et la prolifération du lymphocyte T. Le taux de réponse globale de la ciclosporine donnée seule (sans SAL ni androgènes) est d'environ 50%. Comme pour le SAL, la réponse au traitement est d'autant plus importante que la maladie est moins sévère (60% dans les formes non sévères, 34% dans les formes sévères, et seulement 25% pour les formes très sévères de la maladie).

La ciclosporine est associée au traitement par le SAL à la dose initiale de 5 à 10 mg/kg/jour, à la fonction rénale et à la pression artérielle. La ciclosporine seule est poursuivie jusqu'à 3 à 6 mois, date à la quelle son efficacité est évaluée. En cas d'efficacité, elle est poursuivie au moins 1 an. Son utilisation nécessite la surveillance de la fonction rénale et de la pression artérielle. Elle peut être responsable de douleurs articulaires, et d'hypertrophie gingivale (favorisée par une mauvaise hygiène bucco-dentaire).

Les immunosuppresseurs (SAL et ciclosporine) majorent le risque d'infections.

- Les traitements combinés:

- ◆ Association SAL-Ciclosporine:

C'est le traitement de référence des AM sévères et non sévères.

L'association SAL+Ciclosporine apporte des résultats supérieurs par rapport au SAL seul.

La survie sans rechute est plus importante avec l'association SAL+Ciclosporine, mais la survie globale est identique grâce au traitement de rattrapage par l'association des 2 drogues dans les bras SAL seul.

◆ Association SAL+Androgènes:

L'efficacité de l'association SAL+Androgène n'est pas supérieure à celle du SAL seul.

Les androgènes seuls ont peu d'indications dans le traitement de la maladie en dehors de certaines rechutes non sévères.

● Facteurs de croissance hématopoïétique:

L'administration isolée de facteurs de croissance tel le G-CSF, l'IL1 ou l'IL3 s'est avérée décevante dans le traitement de rechute des patients atteints d'AM. Elle n'existe aucune place pour ces facteurs de croissance utilisés seuls, en l'absence de traitement immunosuppresseur, comme traitement de première intention.

* Traitement des AM constitutionnelles:

● Traitement et suivi de l'AF:

Le traitement symptomatique des différentes atteintes justifie une prise en charge pluridisciplinaire faisant intervenir de nombreux pédiatres spécialisés : hématologiste, endocrinologue, chirurgiens...

Traitement symptomatique:

► les transfusions doivent être parcimonieuses. Une anémie modérée est habituellement bien tolérée. Concernant la thrombopénie, le seuil transfusionnel dépend plus du contexte que de la numération plaquettaire: il peut parfois être abaissé à 10 000 chez l'enfant n'ayant pas d'hémorragie. Des transfusions plaquettaires trop nombreuses exposent à un risque d'immunisation, qui est

important chez ces enfants non immunodéprimés, et qui conduit à l'installation d'un état réfractaire avec absence de rendement lors des transfusions plaquettaires. La vaccination contre le virus de l'hépatite B est systématique;

▸ L'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétique en administration continue n'a pas été démontré. Le G-CSF peut être prescrit lors du traitement d'un état infectieux sévère pour augmenter transitoirement le chiffre des polynucléaires;

▸ Le traitement par androgène est régulièrement efficace et permet d'éviter le recours aux transfusions, ou l'arrêt de celle-ci si l'enfant est déjà transfusé. Il est indiqué en attente de l'identification d'un donneur de moelle, en l'absence de donneur familial disponible. La dose initiale est de l'ordre de 0,5 mg/kg/j; secondairement on cherchera à diminuer les doses, le délai de réponse est de 2 à 3 mois. L'hémoglobine remonte en premier, puis les neutrophiles, puis les plaquettes. La réponse est le plus souvent incomplète mais permet une bonne qualité de vie sans recours aux transfusions. La toxicité associée est néanmoins importante: virilisation, avance de l'âge osseux, adénomes hépatiques.

Traitement curatif:

▸ Seule la greffe de moelle est curative et permet d'éviter l'évolution vers une leucémie. La date de réalisation de celle-ci dépend de l'âge d'apparition des manifestations hématologiques et du type de donneur disponible. Si le donneur est un membre de la fratrie HLA-identique (après vérification de l'absence d'une AF), la greffe sera réalisée dès que l'enfant atteint a des cytopénies assez sévères pour justifier des transfusions (le nombre de transfusion réalisées avant greffe influe négativement sur le pronostic). Le conditionnement de la greffe prend en compte la sensibilité de ces enfants à la chimiothérapie et aux radiations ionisantes (faibles doses de Cyclophosphamide, irradiation limitée, association éventuelle à du SAL);

▸ Les greffe du sang du cordon, constitue actuellement une approche thérapeutique validée dans cette indication.

Suivi:

▸ Le suivi initial est dominé par la surveillance du développement de l'atteinte hématologique et par la prise en charge des différentes atteintes extra hématologiques.

▸ Un soutien psychologique de l'enfant, et de ses parents, est également important.

▸ À plus long terme, viennent s'ajouter la prise en charge des éventuelles complications ou séquelles liées aux différents traitements (androgènes, transfusions, greffe de moelle) et le dépistage des néoplasies, en particulier celles siégeant au niveau des voies aérodigestives supérieures.

● Dyskératose congénitale:

Il n'y pas de traitement spécifique. Les androgènes peuvent être efficaces sur l'insuffisance médullaire. L'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétique en traitement de fond n'est pas démontré. Le G-CSF peut néanmoins être ponctuellement utile en cas d'infection sévère chez un patient neutropénique mais conservant un certain degré de granulopoïèse. Le traitement est principalement symptomatique.

- **Autres AM Constitutionnelles:**

Du fait de leur extrême rareté, leur traitement n'est pas codifié mais il peut faire appel à la greffe de CSH.

- *Traitement des AM acquises:

- **Traitement de l'aplasie acquise sévère:**

- ◆ Greffe de la moelle:

L'indication de greffe est formelle chez un enfant atteint d'AM sévère et ayant un donneur HLA-identique intra-familial.

Le greffon doit être de la moelle osseuse et la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte doit associer la ciclosporine et le Méthotrexate.

- ◆ Les traitements immunosuppresseurs:

Deux traitements immunosuppresseurs sont utilisés dans les AM : le SAL, et la ciclosporine.

- Les facteurs de croissance de la granulopoièse (G-CSF):

Ils ne sont pas un traitement de fond. Ils peuvent être prescrits en traitement de courte durée en cas d'infection sévère. L'EPO n'est en général d'aucune utilité.

- Androgénothérapie

Elle n'a de place en première ligne que dans certaines formes non sévères du sujet âgé. Elle peut être utile dans les formes réfractaires ou répondant partiellement.

- Les corticoïdes

En règle générale, ils ne sont prescrit que pour une durée courte (15 jours) afin de prévenir la survenue d'une maladie sérique induite par le SAL. Il ne s'agit en aucun cas d'un traitement de fond.

◦ Greffe de moelle ou traitement immunosuppresseur?

Les mesures symptomatiques (transfusions ou antibiothérapie) sont des mesures d'urgence. Le choix entre immunosuppression et greffe est fonction:

- 1) De l'existence ou non d'un donneur HLA-géno-identique (de la fratrie)
- 2) De la gravité de la maladie (sévères voir très sévère, versus non sévère).

Le risque de complications à long terme avec les 2 options thérapeutiques fonde le choix thérapeutique.

◦ Après immunosuppression, le risque de myélodysplasie ou de leucémie aigue est respectivement de 9,6% et 6,6% à 10 ans. Des études japonaises ont émis l'hypothèse que le G-CSF prescrit à fortes doses et pendant de nombreux mois augmente ce risque de myélodysplasie;

◦Après greffe de moelle, le risque de tumeur solide secondaire est significativement plus important que dans la population générale; leur incidence est de l'ordre de 5% à 10 ans est liée à l'utilisation de l'irradiation dans le conditionnement, et à la maladie chronique du greffon contre l'hôte

◦Enfin, avec les 2 types de traitement, le risque de complications non néoplasiques, telles les nécroses osseuses induites par les corticoïdes est non négligeable.

● Traitement des formes modérées:

Ces formes modérées nécessitent parfois une surveillance simple.

Le traitement de référence des formes non sévères est l'association SAL+Ciclosporine.

Dans notre série tous les malades ont bénéficié de transfusions sanguines isogroupe isorhésus, soit dans 100% des cas, avec une antibiothérapie à base de C3G+Aminoside chez 6 patients, soit dans 75%, résultats similaires à ceux de Yopougon (10) et de Yao (13), dont la plupart des patients ont été transfusé, avec une antibiothérapie quand cela s'avérait nécessaire.

Pour le traitement spécifique, un patient de notre série a été mis sous Ciclosporine soit dans 12,5%. Aucun malade n'a bénéficié d'une greffe de la moelle.

Pour l'étude de Yopougon (10), les corticoïdes ont été le traitement spécifique le plus prescrit (61,8%). Aucun patient n'a bénéficié d'une greffe de moelle, Yao (12) a institué une androgénothérapie chez ses patients, Les patients de Frikha (88) ont reçu de la Ciclosporine et des androgènes de façon concomitante ou en relais.

EVOLUTION & PRONOSTIC

En conséquence de la diminution importante de la mortalité, il se produit un accroissement de la morbidité à moyen et long terme, liée ou non aux traitements retenus. Celle-ci dépend de l'âge et de l'état de santé global du malade, mais l'on peut s'attendre à :(1, 2,17, 85)

- Des complications iatrogènes diverses

- Une anomalie clonale bénigne: l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. A long terme à peu près 30-40% des patients traités par immunosuppression développe cette maladie, mais l'anomalie reste le plus souvent virtuelle, c'est-à-dire purement biologique et sans expression symptomatique.

- Une anomalie maligne: transformation, peu fréquente, de l'aplasie en myélodysplasie et en leucémie aigue. Une anomalie chromosomique, que l'on pourra déceler par un caryotype médullaire, est un facteur prédictif.

Soulignons, Enfin que, d'un point de vue non plus physique mais social, il est parfois malaisé de vivre quotidiennement avec une maladie rare ou non obscure dont la plupart des effets sont invisibles.

On peut qualifier l'AM de maladie " indolente" au double sens du terme, parce qu'elle laisse au malade une vie satisfaisante, à peu près sans douleur mais sans vigueur. Au long cours, il faut trouver comment se disposer à vivre une maladie chronique qui n'empêche pas de vivre mais dans une fatigue qui ne se fatigue jamais.

▸Facteur du pronostic:

Le pronostic des aplasies médullaires est fonction de plusieurs facteurs.

1) L'âge: Le pronostic chez l'enfant est plus sévère par rapport à l'adulte. Il est grave chez l'enfant de jeune âge

2) Mode évolutif:

Une AM aigue est d'évolution péjorative. Parfois elle devient chronique.

3) Degré de l'aplasie médullaire: c'est l'essentiel:

- Une neutropénie inférieure à $500/\text{mm}^3$ est un argument péjoratif.
- La conservation totale d'une lignée est un argument favorable.

4) La richesse médullaire: Est appréciée sur:

- Surtout, le chiffre absolu des réticulocytes
- La densité cellulaire sur le frottis
- Aspect de la biopsie médullaire.

5) l'étiologie:

L'évolution est marquée aussi par les complications dues aux traitements androgéniques:

- Hépatotoxicité
- Trouble de la croissance mais non important à l'âge adulte
- Anomalies morphologiques et sexuelles chez la fille
- Tumeurs hépatiques bénignes ou malignes. Donc une échographie hépatique est à demander systématiquement au cours du traitement.

Dans notre série l'évolution a été favorable chez deux cas soit dans 25%.

Une évolution défavorable, avec aggravation du tableau clinique (syndrome hémorragique et/ou infectieux) chez 5 malades, soit dans 62,5%. Un malade est décédé dans un tableau d'hypertension intracrânienne(HTIC).

Pour Yopougon (10) l'évolution est faite surtout vers des complications anémiques, puis les complications infectieuses et enfin les complications hémorragiques, ces résultats sont similaires à ceux de Yao et d'Elira.

SUIVI

Le suivi d'un patient atteint d'AM a comme objectifs (1)

- Evaluation de l'efficacité du traitement.
- Evaluation de la tolérance du traitement.
- Adaptation du traitement.
- Evaluation de l'observance.
- Evaluation de l'évolution de la maladie.
- Evaluation de l'amélioration des connaissances du patient concernant sa

maladie.

- Poursuite de l'éducation et de l'accompagnement du patient et de son entourage.

- Recherche du développement d'une éventuelle comorbidité.

► Suivi post-transfusionnel :

- Contrôle de l'hémogramme pour définir le rythme transfusionnel et apprécier le risque infectieux.

- Surveillance d'une iatrogénie:

- recherche d'une allo-immunisation: RAI au 10^e jour, RAI 1^{er} mois plus tard;
- recherche d'une maladie infectieuse transmissible sérologies virales au quatrième mois (anticorps anti-VHC, anti HBC, antigène Hbs...), et dosage des ALAT,
- recherche d'une surcharge en fer (ferritinémie).

► Surveillance du traitement par ciclosporine:

- Hémogramme.
- Dosage de la magnésémie.
- Bilan hépatique (ASAT, ALAT, Gamma GT, phosphatases alcalines,

bilirubines totale.)

- Bilan rénal: ionogramme sanguin, urémie, créatininémie et calcul de la clairance de créatinine)

- Exploration d'une anomalie lipidique (CT, HDL-C, calcul de la concentration plasmatique de LDL-C

- ▶ Examens complémentaires:

- Chez les patients non greffés, le myélogramme est systématique environ une fois par an avec caryotype médullaire (dans les années qui suivent le traitement initial) dans le suivi post SAL+Ciclosporine (réponse thérapeutique, surveillance de la survenue de Syndrome myélodysplasique).

- En cas de traitement chélateur de fer: surveillance adaptée au médicament chélateur utilisé.

CONCLUSION

L'AM désigne une insuffisance médullaire quantitative, à l'origine d'une cytopénie affectant les trois lignées sanguines. Cliniquement elle se manifeste par un syndrome anémique et/ou hémorragique et/ou infectieux, le diagnostic nécessite un myélogramme qui élimine un envahissement leucémique, métastatique ou une myélodysplasie, et montre une diminution globale de la cellularité, il faut également une biopsie ostéomédullaire qui confirme la présence d'une moelle de richesse diminuée, sans fibrose, avec une part de transformation adipeuse de la trame médullaire.

L'AM peut être constitutionnelles, acquises, ou idiopathique.

Elle nécessite un traitement curatif associé à un traitement symptomatique.

Malgré les progrès thérapeutiques redents, l'AM reste une maladie rare mais sévère de l'enfant.

La prise en charge, diagnostique et thérapeutique, doit être effectuée dans les services spécialisés qui gèrent les protocoles thérapeutiques, l'amélioration du pronostic passe par une meilleure compréhension de la physiopathologie de ces maladies aplasiantes.

Au service de pédiatrie CHU Hassan II Fès, l'étude de 08 cas d'AM enregistrés de Décembre 2005 au Décembre 2009 a permis de noter un certain nombre de points importants:

- La nécessité de mettre au point un registre hospitalier, en attendant un registre régional ou national. Cet outil permet de connaître avec précision la part qui revient à chaque pathologie, son évolution et ses variations au cours du temps.

- La nécessité d'implication de la société civile à travers les associations de bienfaiteurs.

- En plus des progrès thérapeutiques, obtenir des résultats meilleurs n'est pas un but facile à atteindre, car plusieurs problèmes se posent:

- ◆ L'absence de mutuelle ou d'assurance maladie capable de prendre en charge les malades.
- ◆ Le bas niveau socio-économique
- ◆ L'éloignement des malades des centres de traitement
- ◆ L'absence de centres régionaux d'onco-hématologie.

RESUMES

Résumé

L'Aplasia Médullaire (AM) est une affection rare et sévère. Dont les étiologies sont multiples, constitutionnelles, acquises, et idiopathiques.

Dans le but d'évaluer l'expérience de prise en charge des malades atteints de cette maladie au sein de service de pédiatrie CHU-Hassan II Fès, nous avons réalisé une étude de 08 cas colligés dans le même service sur une période de quatre ans, allant du janvier 2006 au décembre 2009.

Durant cette période, 08 cas d'AM ont été diagnostiqués, dont 6 provenaient du Fès et ses régions,

L'âge varié entre 1 et 14 ans, avec une moyenne de 8 ans et 1/2, le sexe Ratio est de 1, donc pas de prédominance de sexe.

Quatre patients avaient comme antécédents pathologiques, la notion de consanguinité des parents avec RSP allant de - 1 DS à - 4 DS. Tous nos patients ont été de bas niveau socio-économique.

Sur le plan clinique, le syndrome anémique, hémorragique et infectieux ont été notés respectivement dans: 8, 6, et 5 cas. Les trois signes étaient associés chez 5 cas.

Sur le plan para clinique, le taux d'Hémoglobine varié entre 2 et 10g/dl avec une moyenne de 5,6 g/dl, l'anémie est normochrome normocytaire chez 5 cas, normochrome macrocytaire chez 3 cas.

Tous les patients avaient une leucopénie, avec un taux de Globules Blancs qui variait entre 1100 et 3190/ mm^3 , la neutropénie retrouvée chez 75% des cas, tous les patients avaient une thrombopénie avec un taux de plaquettes variant entre 1320 et 4800/ mm^3

Le myélogramme a été réalisé chez tous les cas, il a objectivé une moelle désertique chez 2 cas, pauvre dans 6 cas, la BOM a confirmé le diagnostic chez tous les cas.

Pour les étiologies, l'Anémie de Fanconi a été évoqué chez 4 cas des cas, une Hépatite virale A chez un seul cas, l'AM est idiopathique 3 cas..

Le traitement a été symptomatique fait de transfusion chez tous les cas, avec antibiothérapie chez 6 cas, et spécifique chez un seul cas. Aucun patient n'a bénéficié de la greffe de la moelle osseuse.

L'évolution était favorable dans 25%, défavorable, avec aggravation du tableau clinique dans 62,5%. Un patient a décédé dans un contexte d'hypertension intracrânienne.

Il ressort de ce travail, que l'AM est une pathologie rare, amis sévères dont la prise en charge nécessite un milieu spécialisé.

Abstract

Aplastic anemia is a syndrome of bone marrow failure, it's a rare disease. The etiologie of this disease can be congenital, acquired, or idiopathic.

In order to assess their experience of care for patient with this disease in the pediatric service CHU-Hassan II Fes, we performed a study of 08 cases, in the same service, over a period of for years from january 2006 to december 2009.

During this period :

Most patients receives in our service from Fez (4 cases).

The age was between 1 and 14 years, the male to female ratio was 1.

Anemic syndromes, bleeding and infection were noted respectively in 8, 6, and 5 cases.

The myelogramme and the BOM confirme the aplastic anemia.

The etiology found are : Fanconi anemia in 4 cases, the B viral hepatitis in 1 case, idiopathic in 3 cases.

All cases cases underwent a transfusion, and 6 patients have received bi-antibiotic.

One patient have received an immunosuppressant (Neoral).

Any patient has profited of bone marrow transplantation.

The evolution was favorable in 2 cases, unfavorable in 5 cases, One patient had have die.

ملخص

فقر الدم اللا تنسجي او الا نيميا الا بلا ستية مرض نادر يحدث نتيجة فشل النخاع العظمي في انتاج مختلف الخلايا الدموية و هو اما مكتسب وراثي او بدون سبب .
بهدف تقييم تجربة العناية بالمرضى المصابين بهذا الداء داخل مصلحة طب الاطفال بالمستشفى الجامعي بفاس، انجزنا دراسة على ثمان حالات مسجلة بنفس المصلحة على مدة اربع سنوات يناير 2006 الى دجنبر 2009 .

اغلب المرضى المعالجن في المصلحة ينحدرون من فاس و نواحيها (75%)، أما السن فكان يتراوح بين سنة واربعة عشر سنة . المرض أصاب بصفة متكافئة الذكور و الإناث، اما بالنسبة للمستوى الاجتماعي و الاقتصادي فكل مرضانا من ذوي الدخل المحدود.

لقد سجلت متلازمات فقر الدم والنزيف و الا خمجاج بنسبة متتالية 100% , 75% , 62,5% .
التحاليل الدموية توضح فقرا شاملا لكل مكونات الدم، التحاليل النخاعية تؤكد تشخيص المرض .
من بين الاسباب للعديدة لهذا الداء، وجدنا في بحثنا فقر الدم فانكوني عند 4 حالات، مرض الكبد ا عند حالة واحدة، بدون سبب عند 3 حالات .

علاج فقر الدم اللا تنسجي في هذا البحث عرضي مكون من حقن دم ومضادات حيوية . استفاد مريض واحد من العلاج المطبث للمناعة، في حين لم يستفد اي مريض من التطعيم النخاعي .

تطور المرض كان جيدا لدى 2 من الحالات، غير جيد لدى 5 من الحالات و ذلك نتيجة للمضاعفات النزيفية و التعففات . سجلت حالة وفاة في منظر نزيف دماغي

BIBLIOGRAPHIE

- 1 / Aplasie médullaire
(Protocole national du diagnostic et de soins pour une maladie rare)
Haute autorité de santé (HAS), Février 2009

- 2 / les aplasies médullaires
Hématologie biologique, CHU 49000 Angers France
Décembre 2006

- 3 / G. Socié (Professeur, praticien universitaire-praticien hospitalier), C.Ferry (Attaché), M. Robin (Chef de clinique-assistante). Y.Mary (Directeur de recherche Inserm)
Aplastic anemia
EMC-hématologie, (2005) 113-131

- 4 / Aplasie médullaire acquises
1998, Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS

- 5 / A. Chalvon Demersay
Aplasia médullaire de l'enfant
Journal de pédiatrie et de puériculture n°7-1992

- 6 / Y.Najean
Aplasia médullaire

- 7 / Revue Algérienne d'hématologie (sous l'égide de la société algérienne d'hématologie et de transfusion sanguine)
N°00, 2006

- 8 / Kelly JP, Jurgelon JM, Issaragrisil S, Keisu M, Kaufman DW.
An epidemiological study of aplastic anemia: relationship of drug exposures to clinical features and outcome. Eur J Heamatol Suppl 1996;60:47-52

- 9 / Aplasia médullaire en Ile-et-Vilaine
Institut de Veille Sanitaire, Septembre 2006

- 10 / Tolo-Diebkilé A , Koffi KG , Nanho DC , Sékongo YM , Kouakou B, Méité N, Ayémou R , Sanogo I .
Les aplasies médullaires: profil épidémiologique, clinique, étiologique et évolutif.
Mali médical 2009
- 11 / Najean.Y. Anémie aplastique. In: Breton-Gurios J, Reyes F, Rochant H, Vernant JP: l'hématologie de Bernard Dreyfus.
Paris : Flammarion 1992; 17 : 755
- 12/ Koffi K, Attia AK, Danho NC, Sango I, Sangaré A,
Séroprévalence de l'hépatite B au cours des aplasies médullaires : expérience du service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon- Abidjan.
Méd Afr Noire 2003;50(11) :496-8.
- 13 / Yao T, Abissey A, Danho B, Moumouni K, Téa D,
Etude des aplasies médullaires: à propos de 12 cas diagnostiqués au CHU de Treichville.
Publications médicales Africaines 1990; 110.
- 14 / Riyat MS, Kasili EG, Mwanda WO,
Childhood Aplastic anemia in Kenya.
East Afr Med J 1990; 67:264-72.
- 15 / Elira DA, Tchissambou N, Sangré A,
Etude épidémiologique et clinique des Aplasies médullaires sévères au Congo.
Méd Afr noire 1997; 44(11) : 582-90
- 16 / Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson TE,
An association of aplastic anemia in Thailand with socioeconomic status,
Aplastic anemia study group
Br J Haematol 1995; 91: 80-4

17 / D. Frédéric Gabban

Aplasies médullaires

Aout 2004

18/ D.M. WILIAMS.

Pancytopenia, aplastic anemia and pure red cell aplasia wintrobe's.

Clinical hematology 9 the Ed. Vol 1, Chapter 31 Lea & Febiger, philadelphia, Ed
London, 1993: 913-934.

19 / Lewis SM.

Studies of the erythrocyte in aplastic anemia and other dyserthropoietic
diseases

Nouv Rev Franç Hémato 1969; 9:49

20 / N. Abella-Bourgès (Maître de conférences), C. Trumel (Maître de conférences),

L. Chabanne (Maître de conférences), A. Diquélou (Maître de conférences)

Myélogramme et biopsie de la moelle osseuse

EMC(2005), 74-95

21 / S. OUATTARA, B. DANHO, M. KONE, D. TEA

Pratique du myélogramme au CHU de Trecheville(bilan de 19 années)

Méd d'Afrique Noire, 2000; 47 (5).

22 / Duhamel. G; Muratore RA. Bryon P.A.

Les lésions histologiques de la moelle dans l'aplasie médullaire, résultats d'un
protocole comportant 261 biopsies.

Nouv, Press, Fran, hémato, 1986

23 / Duhamel.G ; Chellou M

Etude anatomique de la moelle dans les insuffisances médullaires positive

Actua, hémato, 1986, p 15-22

- 24 / Duhamel.G: Marshal. G
Valeur pronostic ; comparé dans la ponction sternale et la biopsie ostéo-
médullaire,
Série, Paris 1986, p 319-321
- 25 / T.Leb Blanc, Y.Reguerre, R.Rousseau, MF.Auclerc, A.Baruchel
Aplasies médullaires constitutionnelles
EMC 13-008-C-10 -4-081-A-10
- 26 / Coralie Hoareau-Aveilla, Yves Henry, Thierry Lenlac
La dyskératose congénitale
Medecine/ science n°4, vol 24, Avril 2008
- 27 / M Frikha¹, S Mseddi ¹, M Elloumi ¹, M Bouaziz ¹, A Khanfir¹, J Mnif², A Saad¹, T
Souissi ¹
La maladie de Fanconi : étude de 43 cas dans le sud tunisien
Archive de pédiatrie 1998; 5 : 1200-5
Elsevier, Paris
- 28 / Alter BP
Arms and man or hands the child : Congenital anomalies and hematological
syndromes. J pediatr Hematol oncol 1997; 19:287-291
- 29 / Alter BP, Caruso JP, Deachtman RA, Uchida T, Velagaleti GV, Elghetany MT
Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome. Cancer Genet 2000;
117: 125-131
- 30/ Alter BP, YOUNG NS.
The bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Orkin SH eds, Hematology
of infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders, 1980,237-335
- 31 / Auerbach AD,Sagi M, Alder B.
Fanconi anemia: prenatal diagnostic in 30 fetus at risk. Pediatrics 1985; 76:794-
800

- 32 /The winter JP, Roomans MA, Van Der Weel L, Van Berkel CG, Alon Nbonsnoyan-Collins L et al.
The Fanconi anemia group G gene FANCG is identical with XRCC9.Nat Genet 1998; 20:281-283
- 33/ Dokal I.
Dyskeratosis Congenita: an inherited bone marrow failure syndrome. Br J Heamatol 1996;92:775-779
- 34 / Esperou-Bourdeau H, Leblanc T, Schaison G, Gluckman E,
Aplastic anemia associated with" bird-headed" dwarfism(seckel syndrome. NouvRevFrHematol1993;35:99-100
- 35 / Gardiola PH, Socie G, Pasquini R, Dokal I, Ortega JJ, Van Weel-Sipman M et al.
For the severe aplastic anemia working party of the EBMT and EUFAR. Bone Marrow Transplant 1998; 21(Suppl2): S24-S27
- 36 / Schroeder TM, Tilgen D, Kruger J, Vogel F.
Formal genetics of Fanconi's anemia. Hum Genet 1976;32:257-288
- 37 / Socie G, Devergie A, Girinski T, Piel G, Ribaud P, Esperou H et al.
Transplantation for Fanconi's anemia: long term follow-up of fifty patients transplanted from sibling donor after low-dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning.Br J Heamatol 1998; 37:521-160
- 38 / Stradee B, Weiss M, Jager A, Belohradsky BH.
Dyskeratosis Congenita: multisystemic disorder with special consideration of immunologic aspects. Clin Pediatr 1998; 37: 154-160
- 39 / Tournilhac O, Kiladijan JJ, Cayula JM, Noguera ME, Zini JM, Daniel MT et al.
Aplastic anemia in a case of hereditary neutrophil Fc Ig receptor IIIb deficiency. Br J Heamatol 1997; 99:422-425

- 40 / Urban M, Optiz C, Bommer C, Enders H, Tinschert S, Witkowski R, Bilateral cleft Limb, limb defects and hematological manifestations: Roberts Syndrome versus TAR syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 54:595-601
- 41 / Verlander PC, Lind JD, Udondo MU, Zhang Q, Gibson RA, Mathew CG et al. Dyskeratosis congenita caused by a 3'deletion: germline and somatic mosaicism in a female carrier *blood* 1999; 94:1254-1260
- 42 / Young NS, Alter BP.
Clinical features of Fanconi's anemia In: *Aplastic Anemia Acquired and inherited*. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 275-309
- 43 / knight S, Vulliamy T, Copplestone A, et al.
Dyskeratosis Congenita(DC) registry: identification of new features of DC. *Br J Haematol* 1998;103:990-6
- 44 / Dokal I,
Dyskeratosis Congenita in all its forms. *BJ Haematol* 2000; 110:768-79
- 45 / Mason PJ.
Stem cells, telomerase and dyskeratosis congenita. *Bioessays* 2003;25:126-33
- 46 / Dokal I, Vulliamy T,
Dyskeratosis congenita: its link to telomerase and aplastic anemia. *Blod Rev* 2003; 17:217-25
- 47 / Hoyeraal HM, Lamvik J, Moe PJ.
Congenital hypoplastic thrombocytopenia and cerebral malformation in two brothers. *Acta Pediatr Scand* 1970; 59:185-91
- 48 / Vulliamy T, Marrone A, Dokal I, Mason PJ.
Association between aplastic anemia and mutations in telomerase RNA, *Lancet* 2002; 359: 2168-70

- 49 / Vulliamy TJ, Walne A, Baskaradas A, et al.
Mutations in the reverse transcriptase component of telomerase(TERT) in patient with bone marrow failure. *Blood cells Mol Dis* 2005; 34:257-63
- 50 / Yomaguchi H, Baerlocher GM, Landsdorp P, et al.
Mutations of the human telomerase RNA gene (TERT) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood Cells* 2003; 102:916-8
- 51 / Drachtman RA, Alter BP,
Dyskeratosis congenita: clinical and genetic heterogeneity. *Repor Xq28, Hum Genet* 1986; 72:348-51
- 52 / Armanios M, Chen JL, Chang YP, et al.
Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita, *Proc Natl Acad Sci USA* 2005. 102/15960-4
- 53 / Young NS, Alter BP.
Aplastic anemia acquired and inherited. Philadelphia Saunders WB; 1994
- 54 / Young NS, Barrett AJ,
The treatment of severe acquired aplastic anemia. *Blod* 1995; 85(12) : 3367-77
- 55 / Young NS, Maciejewski JP, Selleri C, Salto T, Nistico A, Brown KE, et al.
The pathophysiology of acquired aplastic anemia. Ontogeny of hematopoiesis aplastic anemia international Workshop Paris April 3-6 1995. *Colloques INSERM* 1995; 235:201
- 56 / Young NS,
aplastic anemia. *Lancet* 1995; 346(8969): 228-32

- 57 / Young NS, Maciejewski J.
The pathophysiology of acquired aplastic anemia . N Engl J Med 1997;
336(19):1365-72
- 58 / Young NS.
Acquired aplastic anemia. JAMA 1999; 282(3): 3-14
- 59 / Young NS,
Introduction: acquired aplastic anemia. Semin Hematol 2000; 37(1):
- 60 / Young NS.
Acquired aplastic anemia. Ann Intern Med 2002; 136(7): 534-46
- 61 / Young NS, Calado RT, Scheinberg P
Current concept in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia
Blood 2006; 108(8):2509-19
- 62 / Young NS,
Introduction: acquired aplastic anemia. Semin Hematol 2000; 37(1): 2
- 63 / Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, Anderson S, Young NS.
A severe and consistent deficit in marrow and circulating primitive
hematopoietic cells(long-term culture-initiating cells) in acquired aplastic
anemia. Blood 1996: 88:1983-67
- 64 / Katsanis E, Ramsay NK.
Treatment of acquired severe aplastic anemia. Am J pediatr Hematol Oncol
1989; 11:360-7
- 65 / Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socie G, Passweg J, et al.
Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation
compared with blood and marrow transplantation ewperience. Semin Hematol
2000; 37:69-80

- 66 / Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, Kudoh T, Hanada R, Okimoto Y, et al.
Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood* 2002; 100:786-90
- 67 / Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M, Gallamini A, et al.
Antilymphocyte globulin, Cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia(SAA). *Blood* 1995;85:1348-53 a pilot study of the EBMT SAA working Party.
- 68 / Ades L, Mary JY, Robin M, et al.
Long-term outcome after bone marrow transplantation of severe aplastic anemia. *Blood* 2004; 103:2490-7
- 69 / Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, et al.
Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy-The European Group for Blood and Marrow transplantation experience. *Semin Hematol* 2000; 37:69-80
- 70 / Aplasie médullaire idiopathique
Hématologie, Vol 13, n°5, Septembre-Octobre 2007
- 71 / B.Mondovits, C.Vermylen, B.Brichard, G, Cornu
Greffe de la moelle dans l'anémie de Fanconi: à propos de 7 cas.
Archive de pédiatrie 2001; 8: 801-6
2001, éditions scientifiques médicales Elsevier SAS.
- 72 / H. Bellaaja, C. Kallel, M. Elloumi, H. Rekik O. Kassar, S. Hdiji, M. Medhaffar, T. Souissi
Evaluation d'un protocole thérapeutique prospectif des aplasies médullaires acquises non sévères dans le sud tunisien
Revue de la médecine interne 29 (2008) 981-985

- 73 / H. Ben Salah,, C. Coze, J.C. Gentet, C. Lautreite, N.André, J.L. Bernard
Autogreffe de cellules souches hématopoiétiques en oncologie pédiatrique;
étude des complications infectieuses survenant au cours de la première année
après sortie d'aplasie.
Archive de pédiatrie 12 (2005) 526-532
- 74 / Michel Raba, Gérard Souillet
Greffe du sang du cordon: données actuelles et perspectives
Revue française des laboratoires, Novembre 1998, n°307
- 75 / E.Vilmer
Greffe du sang du cordon: perspectives et problèmes
Archive de pédiatrie 1995; 2 p 415-417
- 76 / R.Traineau, L Dal Cortivo
Banques de sang de cordon: greffes en situation non apparentés
Transfus clin Biol 1998; 5: 56-63
Elsevier- Paris
- 77 / V.Lequin
Les cellules souches extraites du sang de cordon , collecter pour soigner et
guérir
Option bio/ Novembre 2008, n°409
- 78 / Broxmeyer H.E.
Questions to be answered regarding umbilical cord blood hematopoietic stem
and progenitor cells and their use in transplantation. Transfusion 35(1995)
694-702
- 79 / Gluckman E, Broxmeyer H.E, Auerbach A.D et al.
Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi anemia by means of
umbilical cord blood in a patient from a HLA identical sibling. N, Engl.
J.Med.321(1998) 1174-1178.

- 80 / Gluckman E,
Umbilical cord blood biology and transplantation.
Cur. Opin, Hematol.2 (1995) 413-416
- 81 / Kurtzberg J., Laughlin M., Graham ML, et al.
Placenta blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into
unrelated recipients. N. Engl. J.Med.335(1996) 157-166
- 82 / Rocha V., Garnier F, Chadtang C., Gluckman E.
Result of unrelated cord blood transplants: an analysis of eurocard registry, in:
3rd Eurocard transplant concerted action workshop, Annecy, France, 1998 may
18-20
- 83 / Rubinstein P. Rosenfield R.E., Adamson JW., Stevens CE.,
Stored placental blood for unrelated bone marrow reconstitution. Blood
81(1993) 1679-1690
- 84 / Traineau R., Dal Cortivo L.,
Banques de sang de cordon greffes en situation non-apparentée. Transfus.
Clin. Biol. 5(1998)56-63.
- 85 / Wagner JE., Kernan NA., Steinbuch M., Broxmeyer HE., Gluckman E.
Allogenic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant
and non-malignant disease. Lancet 346(1995)214-219
- 86 / Deeg HJ, Anasetti C, Petersdorf E, Storb R, Doney k, Appelbaum FR,
Witherspoon RP, et al.
Decreased incidence of marrow graft rejection in patients with severe aplastic
anemia: changing impact of risk factors. Blood 1986;68(6):1363-8
- 87 / Bacigalupo A.
Aetiology of severe aplastic anemia and outcome after allogenic bone Marrow
transplantation or immunosuppression therapy. Working party on severe aplastic
anemia of the European Blood and Marrow Transplantation Group.
Eur J Hematol Suppl 1996; 60:16-9

- 88 / Frikha M, Kaabachi S, Elloumi M, Gargouri J, Dammak J, Zeghal M et al.
Traitement de l'aplasie médullaire par cicloporine, prednisone et androgènes
(résultats préliminaire à propos de 10 cas)
- 89 / Josée Audouin, Agnes le Tourneau, Jacques Diebold
Biopsie Médullaire osseuse
- 90 / N.B Rao, L.Kerketta, S.Korgaonkar and K.Ghosh
Differentiation of Nijmegen Breakage syndrome from Fancon Anemia
Institute of Immunoheamatology(ICMR), KEM Hospital Campus, Parel Mumbai-
12, India